

本疾患は進行性であり、初期には正常にみえる黄斑部も経過とともに萎縮を来す症例が報告されている<sup>8)</sup>。ただし今回の報告のうち、経過観察期間中に視力が低下した症例 3 では、視力低下の時期に一致した眼底変化は観察されなかった。一方、症例 4 では最終的に黄斑部に顆粒状変化が認められているが、眼底変化と視力低下の時期との関連は不明である。本疾患においては眼底所見のみからその進行度を予測することは非常に困難といえる。

### 5. OCT 所見について

Sergouniotis らは本疾患 12 例についてスペクトラルドメイン OCT による観察を行い、特に中心窩付近の IS/OS ラインに注目した所見を報告している。すなわち、中心窩の異常所見はその進行度によって、① IS/OS ラインの不連続化、② IS/OS ラインの欠損、③ 中心窩網膜厚の菲薄化を伴う IS/OS ラインの欠損、および④ 網膜外層と網膜色素上皮層の全体的な異常、である。また、10 代の症例でも IS/OS ラインの不連続化および消失がみられ、早期の段階でも OCT の異常所見は観察されると述べている<sup>9)</sup>。

今回の症例では、全例において COST ラインが中心窩付近で消失しており、特に症例 3、4 では黄斑部全体で消失していた(図 4)。また中心窩の IS/OS ラインについては、症例 1、2 では不明瞭ながらも残存しているものの、症例 3、4 では完全に分断、消失していた。また、全例において中心窩網膜厚が菲薄化していた。なお、網膜色素上皮層および網膜内層に異常がみられた症例はなかった。

Sergouniotis らは、本疾患の OCT 異常が中心窩付近に限局してみられると報告している<sup>9)</sup>。しかし我々の観察では、全症例において中心窩よりも広い領域において IS/OS ラインの不明瞭化がみられ、また COST ラインは消失していた。視細胞機能を最も敏感に反映すると考えられる COST ラインについての記載は Sergouniotis らの論文にはない<sup>20)21)</sup>。COST ラインは錐体視細胞外節と網膜色素上皮の接合部に相当し、全例において COST ラインに異常がみられたことは、この所見が網膜視細胞に異常があることを疑うための重要なサインであることを示している。また、中心窩の IS/OS ラインが完全に消失している症例 3、4 は特に視力が低下している症例であり、中心窩における IS/OS ラインの形態が中心視力と相関がある可能性が示された。これらの所見は本疾患の診断のみならず、進行度の評価にも有用であるといえる。

### 6. FAF 所見について

Robson らは 10 歳から 59 歳までの 15 例について FAF による観察を行い、中心窩周囲にみられる小さな輪状の過蛍光が最も特徴的な所見であるとしている。さらに年齢が高くなるにつれ、そのさらに外周に網膜色素上皮萎縮による輪状の過蛍光を随伴したり、萎縮によって中心

窩全体が低蛍光を呈する症例がみられるとしている<sup>3)</sup>。

今回の症例 1、2、3 は、いずれも Robson らによる初期の病変として特徴的な FAF 所見であり、症例 4 でみられる顆粒状の過蛍光はその進行形と思われる所見であった(図 5)。これらの FAF 所見は他の黄斑ジストロフィなどでもみられ本疾患に特異的なものではないが<sup>22)23)</sup>、黄斑部異常を早期に診断する方法として、FAF は大変有用であると考えられた。

遺伝子検査によって確定した「桿体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ(KCNV2 関連網膜症)」4 症例について、その臨床的特徴および長期経過を紹介し、国内外の報告と比較した。本疾患は検眼鏡的検査や FA における異常所見が軽微であり、ERG に精通していなければ網膜異常の検出が困難なため、しばしば弱視、非器質性(心因性)視力障害などと間違われる傾向があった。しかし、羞明、眼振などの特徴的な症状に加えて、OCT、FAF などの画像所見にも早期から異常がみられることから、網膜における何らかの異常を見抜くことは決して困難ではない。眼底所見の異常が明らかでないにもかかわらず視力が不良の小児を診察する際には、本疾患のような「検眼鏡的所見の正常な錐体ジストロフィ」を常に念頭に置く必要がある。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

### 文 献

- 1) Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ : Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses. A new retinal degeneration. Arch Ophthalmol 101 : 718-724, 1983.
- 2) Michaelides M, Holder GE, Webster AR, Hunt DM, Bird AC, Fitzke FW, et al : A detailed phenotypic study of "cone dystrophy with supernormal rod ERG". Br J Ophthalmol 89 : 332-339, 2005.
- 3) Wu H, Cowing JA, Michaelides M, Wilkie SE, Jeffery G, Jenkins SA, et al : Mutations in the gene KCNV2 encoding a voltage-gated potassium channel subunit cause "cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram" in humans. Am J Hum Genet 79 : 574-579, 2006.
- 4) Sergouniotis PI, Holder GE, Robson AG, Michaelides M, Webster AR, Moore AT : High-resolution optical coherence tomography imaging in KCNV2 retinopathy. Br J Ophthalmol 96 : 213-217, 2012.
- 5) Yagasaki K, Miyake Y, Litao RE, Ichikawa K : Two cases of retinal degeneration with an unusual form of electroretinogram. Doc Ophthalmol 63 : 73-82, 1986.

我が国では Yagasaki らが本疾患の 2 家系 2 症例について、Kato らが 3 家系 3 症例について既に報告している<sup>5,6)</sup>。いずれの報告も Wu らの報告以前のものであり遺伝子解析は行われていないが、特徴的な ERG 所見から KCNV2 関連網膜症と推定される。これら 5 症例の臨床的特徴を、今回の症例とともに表 1 にまとめた。なお、2005 年に Tanimoto らの報告した症例は、本論文の症例 4 と同一患者である<sup>7)</sup>。

### 1. 自覚症状について

本疾患に特徴的とされる自覚症状のうち、視力低下は全例で認められ、羞明は症例 1, 2 および 3 で、また夜盲は軽症のものも含めると全例で認められた。ただし、羞明および夜盲の訴えの強さにはかなりの個人差があるようであった。Wissinger らの報告によると、KCNV2 関連網膜症の患者 16 症例のうち 7 例において夜盲が認められた<sup>8)</sup>。また、Robson らの報告によると、KCNV2 関連網膜症の患者 24 症例のうち 14 例において羞明を認め、13 例において夜盲を認めた。その中には羞明および夜盲をともに自覚する患者も、どちらか一方のみを自覚する患者もいた<sup>9)</sup>。当初は、夜盲は後期になるまで自覚しないと報告されており<sup>2)</sup>、実際に本報告の症例 3 でも視力低下からかなりの期間を経て夜盲を自覚している。しかし Robson らは夜盲が最初の自覚症状であった例を報告しており、自覚症状の組み合わせや出現時期は症例によってさまざまのようである<sup>9)</sup>。

眼振については本報告では症例 3 でのみ認められ、視力の低下とともに眼振は増悪していた。Wissinger らの報告によると、患者 16 症例のうち 10 例において眼振が認められた<sup>8)</sup>。また、Khan らが遺伝子検査によって診断した 2 歳から 8 歳までの小児患者 9 症例について自覚症状を検討したところ、眼振のほか、頭位異常、頭を振る動作などが本疾患に特徴的な症状であり、早期診断のための重要な兆候であるとしている。またいくつかの症例では、これらの症状は数年間の経過観察期間中に軽減もしくは消失したと報告している<sup>12)</sup>。本報告の症例 3 以外の症例では眼振は認められず、また母親の問診においても乳幼少期に眼振がみられたとの報告はなかった。しかし、眼振が比較的頻度の高い症状であることを考えると、各症例においても発症初期に眼振が出現しており、経過とともに自然消失した可能性は否定できない。

### 2. 視力の推移について

Yagasaki らによる本邦最初の報告では約 6 年間の経過観察が行われているが、2 症例の矯正視力はいずれも初診時から (0.1) 程度と不良であり、このため経過観察期間中に明らかな視力の変化は観察されていない<sup>5)</sup> (表 1)。

今回の症例における視力の長期経過について、症例 1, 2 ではそれぞれ 24 歳、17 歳までの経過観察期間中に明らかな増悪はみられず、最終検査時に (0.6) 以上の矯正視力を維持していた (図 6)。その一方で、症例 3 は 12

歳頃から徐々に視力低下が進行し、最終検査時 (17 歳) には右 (0.1)、左 (0.08) となっていた。また症例 4 も 11 歳頃から徐々に視力低下が進行し、最終検査時 (21 歳) には右 (0.2)、左 (0.2) となっていた。

Wissinger らは、長期間 (3 年間~24 年間) 経過観察できた 7 症例のうち、4 例では視力が変化せず、3 例では中心窩の萎縮とともに視力が低下したと報告している<sup>8)</sup>。また、Wissinger ら (16 例)、および Robson ら (24 例) の多数例の報告を合わせても、30 歳以上で矯正視力が (0.3) 以上の症例は存在しなかった<sup>8,9)</sup>。すなわち、本疾患において視力は徐々に増悪していく傾向があり、最終的には (0.2) 以下まで低下するのが一般的と思われた。現在視力が比較的良好な症例 1, 2 についても、今後の視力の推移について注意深く見守る必要がある。

なお、強い羞明を自覚する患者においては、視力測定時の条件に注意する必要がある。すなわち通常の電光掲示板を用いた視力表では、背景光のまぶしさのために測定値が大きく低下することがある。このため、ピンホール視力を測定したり、手持ちの字ひとつ視力表や近見視力表を用いて背景光の影響をなくしたりするなど、いくつかの方法を使って矯正視力を判定する必要がある。

### 3. 視野所見について

今回の症例については、全例において中心部から中間周辺部にかけての内部イソプターの狭窄が認められた (図 2)。また、症例によって Mariotte 盲点の拡大や求心性狭窄などさまざまな傾向がみられた。過去の報告においても同様の視野所見が示されているが、そのパターンは個々の症例によって異なる傾向がみられた<sup>6,10,12)</sup>。症状の進行程度や羞明の自覚の有無などによって、視野検査の結果も左右されやすい可能性が考えられた。

### 4. 眼底所見について

症例 1~3 では初診時から現在に至るまで黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられるのみで経過観察期間中に明らかな変化はなかった (図 3)。症例 4 では、経過観察期間中に黄斑部周囲に黄色の顆粒状変化が現れたが、中心窩に明らかな変性はみられなかった。本邦における Yagasaki らの報告では 1 例に bull's eye 様の黄斑部変性が、また Kato らの報告では 2 例に黄斑部の顆粒状変化がみられていた<sup>5,6)</sup>。本報告における眼底の異常所見は、これまでの国内の報告と比較すると軽微なものが多かった。

Wissinger らの報告では 16 症例中 6 例で眼底は正常とされ、それ以外は中心窩の顆粒状変化および萎縮から、後極部を超えた広範囲の網膜色素萎縮まで異常所見はさまざまであった<sup>8)</sup>。Robson らの報告では 24 症例中 5 例においてのみ眼底は正常とされた。それ以外の症例では黄斑部の網膜色素上皮における色調不整や顆粒状変化など軽微なものから、黄斑部萎縮や視神経乳頭蒼白など重篤なものまで多彩な所見がみられていた<sup>9)</sup>。

表 1 本邦における「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」の臨床所見

症例	経過観察 期間(歳)	性別	検査時 年齢	視力低下以外の症状 羞明 夜盲 眼振	矯正視力の経過 (等価球面度数)	眼底所見	KCNV2 遺伝子変異
(本報告)							
1	9~24	女	9歳	- + -	右=(0.7×-2.25 D) 左=(0.7×-2.875 D)	黄斑部網膜色素上皮の軽度 色調不整	Compound heterozygous [c. 529 T>C]: [c. 1381 G>A]
			24歳	± + -	右=(0.6×-5.625 D) 左=(0.7×-6.50 D)	同上	
2	7~17	男	7歳	+ - -	右=(0.6×-0.625 D) 左=(0.5×-0.75)	黄斑部網膜色素上皮の軽度 色調不整	Compound heterozygous [c. 529 T>C]: [c. 1381 G>A]
			17歳	+ + -	右=(0.7×-0.75 D) 左=0.7(矯正不能)	同上	
3	2~17	女	4歳	- - +	右=(0.3×-1.25 D) 左=(0.3×-1.25 D)	黄斑部網膜色素上皮の軽度 色調不整	Complex homozygous [c. 80 G>A]: [c. 617 G>C]
			17歳	+ + +	右=(0.1×-7.75 D) 左=(0.08×-4.50 D)	同上	
4	9~21	女	9歳	- - -	右=(0.7×0.00 D) 左=(0.7×-1.50 D)	黄斑部網膜色素上皮の軽度 色調不整	Compound heterozygous [c. 529 T>C]: [c. 1381 G>A]
			21歳	- + -	右=(0.2×-4.375 D) 左=(0.2×-4.00 D)	上記の所見に加え、黄斑部 周囲の顆粒状変化が経過観 察中出现	
(Yagasaki ら, 1986 年)							
1		女	15歳	+ + -	右=(0.1×-7.00 D) 左=(0.15×-2.00 D)	黄斑部の bull's eye 様変化	
2		女	11歳	+ + +	右=(0.09×-8.00 D) 左=(0.1×-8.00 D)	網膜周辺部の異常な金色の 反射、黄斑部は正常	
(Kato ら, 1993 年)							
1		男	15歳	- - -	右=(0.15×-4.125 D) 左=(0.15×-3.875 D)	黄斑部の顆粒状変化、網膜 血管の軽度の狭細化	
2		男	6歳	- - +	右=(0.2×+0.25 D) 左=(0.1×+0.25 D)	黄斑部の顆粒状変化、網 膜血管の軽度の狭細化	
3		男	5歳	- - -	右=(0.15×-0.75 D) 左=(0.8×-2.00 D)	網膜血管の軽度の狭細化、 黄斑部は正常	

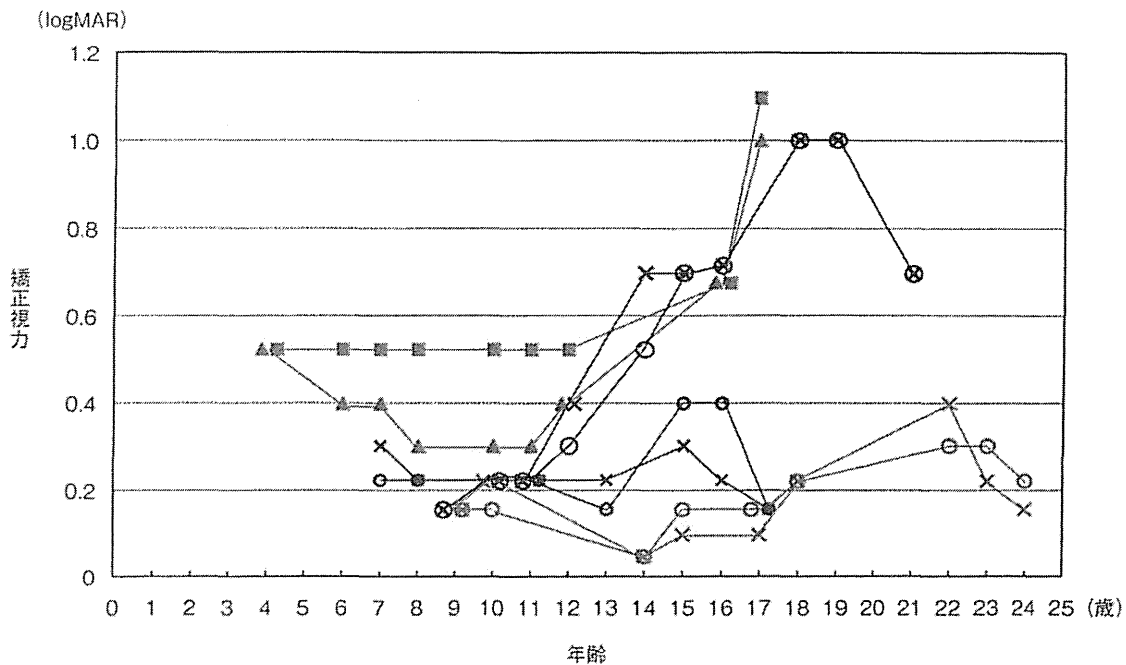


図 6 各症例における矯正視力の経時的変化(logMAR 値).

○: 症例 1 右眼, ×: 症例 1 左眼, ○: 症例 2 右眼, ×: 症例 2 左眼, ▲: 症例 3 右眼, ■: 症例 3 左眼,  
○: 症例 4 右眼, ×: 症例 4 左眼.

## 6) 遺伝子検査

2つのアミノ酸置換を、それぞれホモ接合で認めた(c. 80 G>A, および c. 617 G>C)。

症例4: 21歳, 女性。

主訴: 視力低下。

既往歴: 特になし。

家族歴: 特になし。

発症および経過: 幼稚園で両眼の視力不良を指摘され、3歳時に近医を受診した。3歳時の矯正視力は両眼とも(0.3)程度であったが、4歳時には右(0.7)、左(0.7)となり、経過観察されていた。9歳時に新潟大学病院眼科を受診したところ、矯正視力は右(0.7×-0.50 D⊂cyl-1.00 D Ax 155°)、左(0.7×-1.00 D⊂cyl-1.00 D Ax 40°)であった。色覚検査では、TMC表はすべて読めず、石原式色覚検査表では21表中4表のみ正解であった。両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。頭部 magnetic resonance imaging(MRI)は正常であった。全視野ERGにて、杆体反応におけるb波の減弱と最大応答におけるb波の振幅増強が認められ、「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。経過観察中の矯正視力は、11歳時に右(0.5)、左(0.4)、12歳時に右(0.3)、左(0.2)、15歳時に右(0.2)、左(0.2)と徐々に悪化した。最終矯正視力は21歳時で、右(0.2×-3.75 D⊂cyl-1.25 D Ax 125°)、左(0.2×-3.25 D⊂cyl-1.50 D Ax 61°)である。また、年齢とともに両眼の黄斑部に顆粒状の色調変化を認めるようになった。

なお、最近軽度の夜盲を自覚しているが、羞明は自覚しないとのことであった。

最終検査所見:

1) ERG(図1)および眼球電位図(electro-oculogram: EOG)<sup>7)</sup>

Dark-adapted 0.01においてはb波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた。Dark-adapted 30.0では本疾患に特徴的な矩形a波と、大きな振幅のb波を認めた。Light-adapted 3.0においてはa波、b波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた。30 Hz-flickerにおいては、頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いながら残存していた。また、EOGではL/D比が右2.5、左2.6と正常であった。

2) GP(図2)

両眼において、視野中心部から50度にかけての広範な領域で内部イソプターの狭窄を認めた。

3) 眼底(図3)

黄斑部の網膜色素上皮の色調が不整であり、黄斑部周囲に細かい黄色顆粒状変化を認めた。この顆粒状変化は11年前には明らかでなく、年齢とともに顕在化した。

4) OCT(図4)

スペクトラルドメインOCT(3D-OCT-2000: トプコン、東京)を用いて散瞳下で撮影した。IS/OSラインは後極

部全域で不明瞭化しており、特に中心窩では断裂していた。COSTラインは黄斑部において消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

5) FAF(図5)およびフルオレセイン蛍光眼底造影(FA)

FAFでは中心窩に淡い過蛍光を認めた。また黄斑周囲に、黄色の顆粒状変化に一致した点状過蛍光を認めた。10歳時に撮影したFAでは明らかな異常を認めなかった。

6) 遺伝子検査

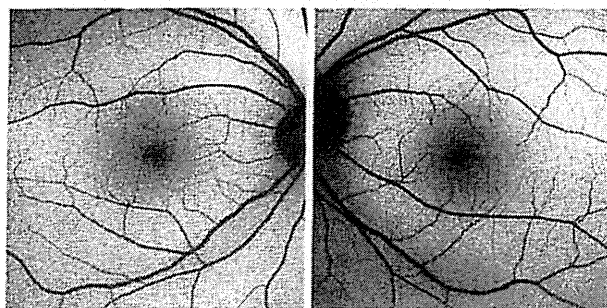
症例1, 2と同様に、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c. 529 T>C, および c. 1381 G>A)。

### III 考 按

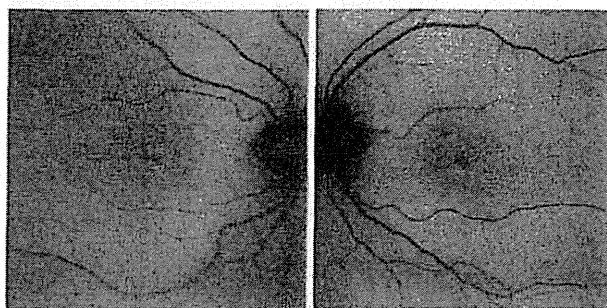
Gourasらは1983年に最初の兄弟症例を紹介した際、本疾患の主な症状として「視力低下、色覚異常、中心暗点、羞明および軽度の夜盲」を挙げ、症状は進行性であり、発症には劣性遺伝が関与しているとしている<sup>1)</sup>。ERGについては、「暗順応下b波は弱い光に対して減弱しているが、刺激強度の増加とともに supernormal となる。さらに錐体系ERGでは著明な減弱がみられる」と述べている。また、眼底所見については「中心窩反射の消失および黄斑部の顆粒状変化」を挙げている。当時Gourasらは動物実験のデータをもとに、本疾患の機序として「cyclic nucleotide phosphodiesteraseの減少による、細胞内cyclic GMP濃度の上昇」を想定していたが<sup>18)19)</sup>、患者の血液および尿の検査結果はこの仮説を支持するものではなかった<sup>15)17)</sup>。2006年にWuらは、劣性遺伝家系における調査により本疾患の原因遺伝子としてKCNV2を同定した<sup>2)</sup>。KCNV2とは、錐体および杆体視細胞の内節に多く発現する電位依存性カリウムチャネルのサブユニット(Kv8.2)をコードする遺伝子で、その変異によりカリウムチャネルの完全または部分的な機能低下が生じる。なぜKCNV2遺伝子変異によって本疾患に特徴的なERGパターンがみられるのか、いまだに明確な答えは得られていない。

その後欧米を中心に、分子遺伝学的に確定診断された症例が数多く報告されたが、それらに記載された臨床症状はいずれもGourasらの初期の報告に概ね一致したものであった<sup>10)13)</sup>。すなわち、視力は幼児期より不良であり、30歳までには矯正視力が(0.1)程度まで低下している例が多い。羞明は初期から強く自覚することが多いが、夜盲は後期になって出現することもある。屈折に関しては軽度ないし中等度近視の傾向がある<sup>2)</sup>。眼底所見については、黄斑部の反射が悪く網膜色素上皮の色調に不整がみられる程度の軽度のものから、黄斑部に強い萎縮を来すものまで幅広く存在する。

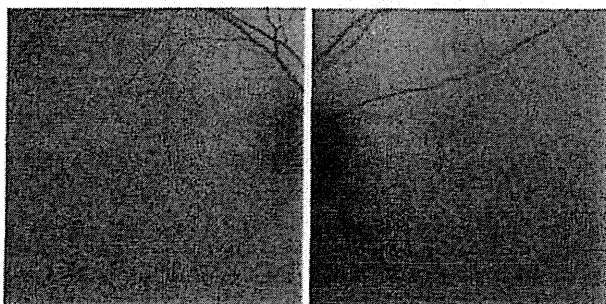
正常例 (26歳, 男性)



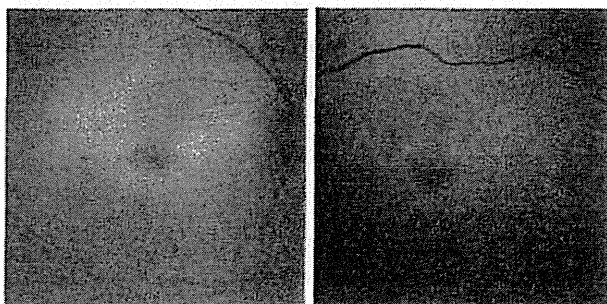
症例1 FAF (23歳時)



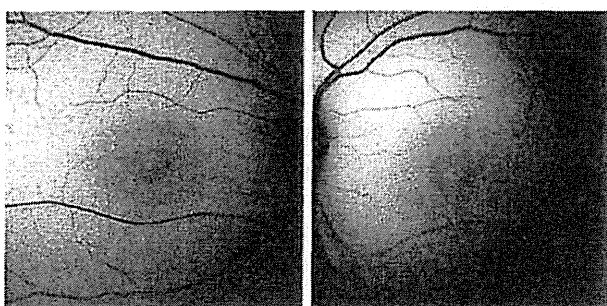
症例2 FAF (17歳時)



症例3 FAF (17歳時)



症例4 FAF (21歳時)



症例4 FA (10歳時)

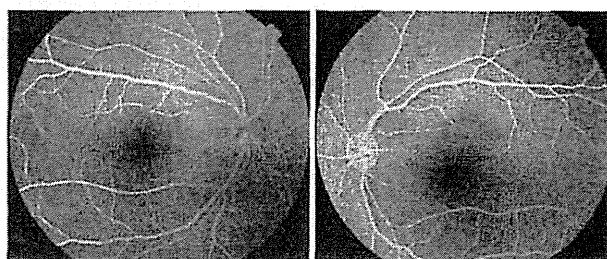


図 5 各症例および正常例の眼底自発蛍光 (FAF) 所見。症例 4 におけるフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) 所見。

症例 1, 2, 3 では中心窩周囲に小さな輪状の過蛍光を認めた。症例 4 では中心窩の淡い過蛍光と黄斑周囲の黄色の顆粒状変化に一致した点状過蛍光を認めた。症例 4 における FA 所見 (10 歳時) は正常であった。なお、症例 1, 2, 3 においては強い羞明のため測定中の固視が困難であった。このため通常よりも励起光量を下げて測定を行った。

#### 最終検査所見：

##### 1) ERG (図 1)

Dark-adapted 0.01 においては b 波の振幅低下と頂点潜時の延長を認めた。Dark-adapted 30.0 では本疾患に特徴的な矩形 a 波と、大きな振幅の b 波を認めた。Light-adapted 3.0 においては a 波、b 波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた。30 Hz-flicker においては、頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いながら残存していた。

##### 2) GP (図 2)

両眼において軽度の求心性狭窄を認め、また Mariotte 盲点の拡大を認めた。

##### 3) 眼底 (図 3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた。6 年前の所見と比べて著変はなかった。

##### 4) OCT (図 4)

IS/OS ラインは後極部全域で不明瞭化しており、特に中心窩では完全に消失していた。COST ラインは後極部全域で消失していた。また、中心窩網膜厚は非薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

##### 5) FAF (図 5)

中心窩の周囲に、境界不鮮明な輪状の過蛍光を認めた。

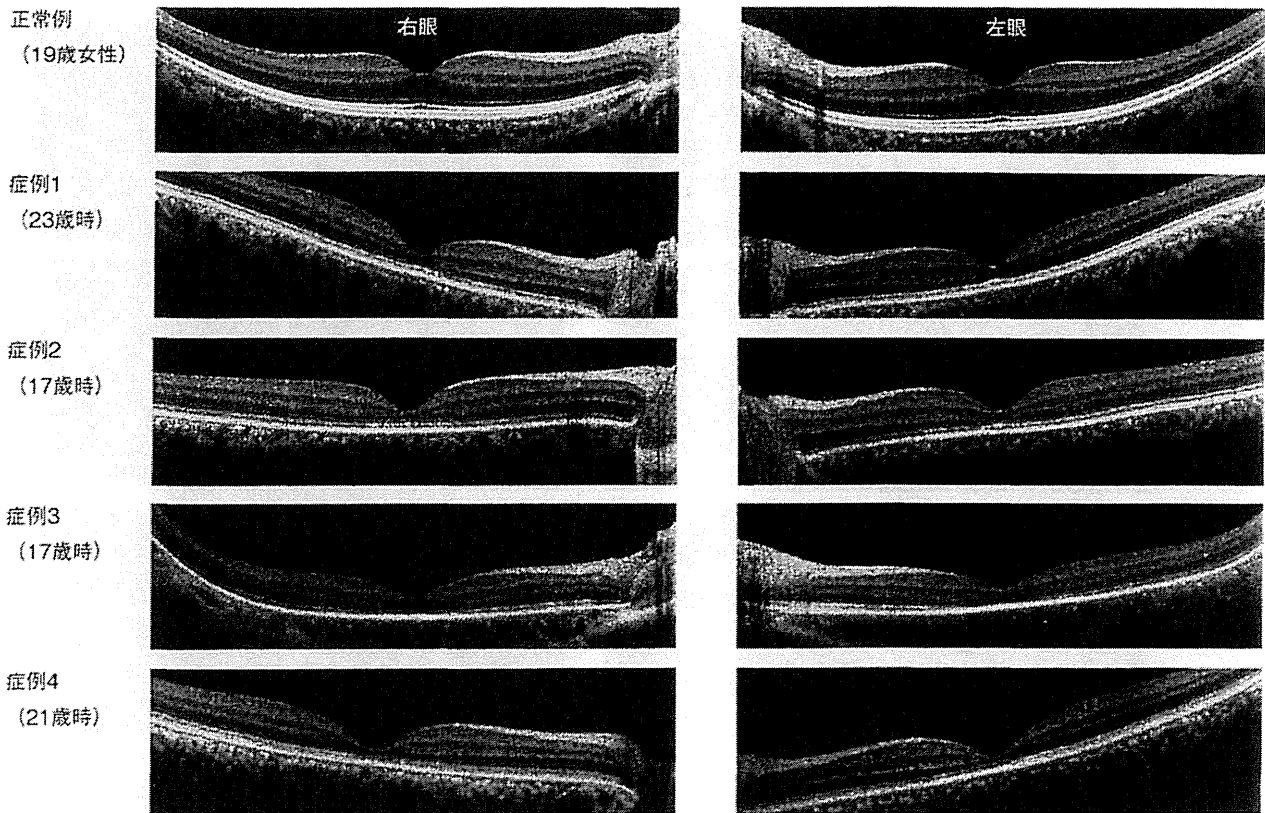


図 4 各症例および正常例のスペクトラルドメイン光干渉断層計(OCT)所見。

全症例において、IS/OSラインは後極部の広範囲で不明瞭化していた。中心窩に注目すると、IS/OSラインは症例1, 2では不明瞭化しており、症例3, 4では消失または断裂していた。COSTラインは症例1, 2では中心窩近くで消失し、症例3, 4では黄斑部で広く消失していた。全症例において中心窩の網膜厚は菲薄化していたが、網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

### 3) 眼底(図3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた。6年前の所見と比べて著変はなかった。

### 4) OCT(図4)

IS/OSラインは後極部全域で境界がやや不明瞭であるが、分断、消失などの所見はみられなかった。COSTラインは中心窩付近で消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

### 5) FAF(図5)

中心窩の周囲に、小さな輪状の過蛍光を認めた。

### 6) 遺伝子検査

症例1と同様に、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c.529 T>C, および c.1381 G>A)。

症例3: 17歳、女性。

主訴: 視力低下、羞明、夜盲。

既往歴: 特になし。

家族歴: 両親はいとこ同士ではないが、遠い親戚とのことである。

発症および経過: 生後1歳2か月頃に家族が左目の眼振に気づき、2歳時に平和眼科を受診した。眼位はほぼ正位で潜伏眼振を認めた。4歳時の矯正視力は右(0.3×

-0.50 D ⊙ cyl - 2.50 D Ax 165°), 左(0.3 × ⊙ cyl - 2.50 D Ax 15°)であった。色覚検査(幼児用および学童用石原式色覚検査表)は全表不正解であった。11歳時の矯正視力は右(0.5 × -5.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 165°), 左(0.3 × -3.50 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 10°)であったが、16歳時には右(0.2 × -6.75 D ⊙ cyl - 3.50 D Ax 165°), 左(0.2 × -4.50 D ⊙ cyl - 2.50 D Ax 10°)に低下していた。またその頃より眼振が増強し、顕性眼振がみられるようになっていた。17歳時に精査目的にて東京医療センターを受診。初診時の矯正視力は右(0.1 × -6.50 D ⊙ cyl - 3.75 D Ax 175°), 左(0.08 × -4.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 170°)であった。水平眼振を認めたが、両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。全視野ERGの特徴的所見から「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。最終矯正視力は17歳時で右(0.1 × -6.00 D ⊙ cyl - 3.50 D Ax 175°), 左(0.08 × -3.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 170°)である。

なお、羞明は10歳頃から自覚するようになり、最近になって軽度の夜盲を自覚するようになったとのことである。

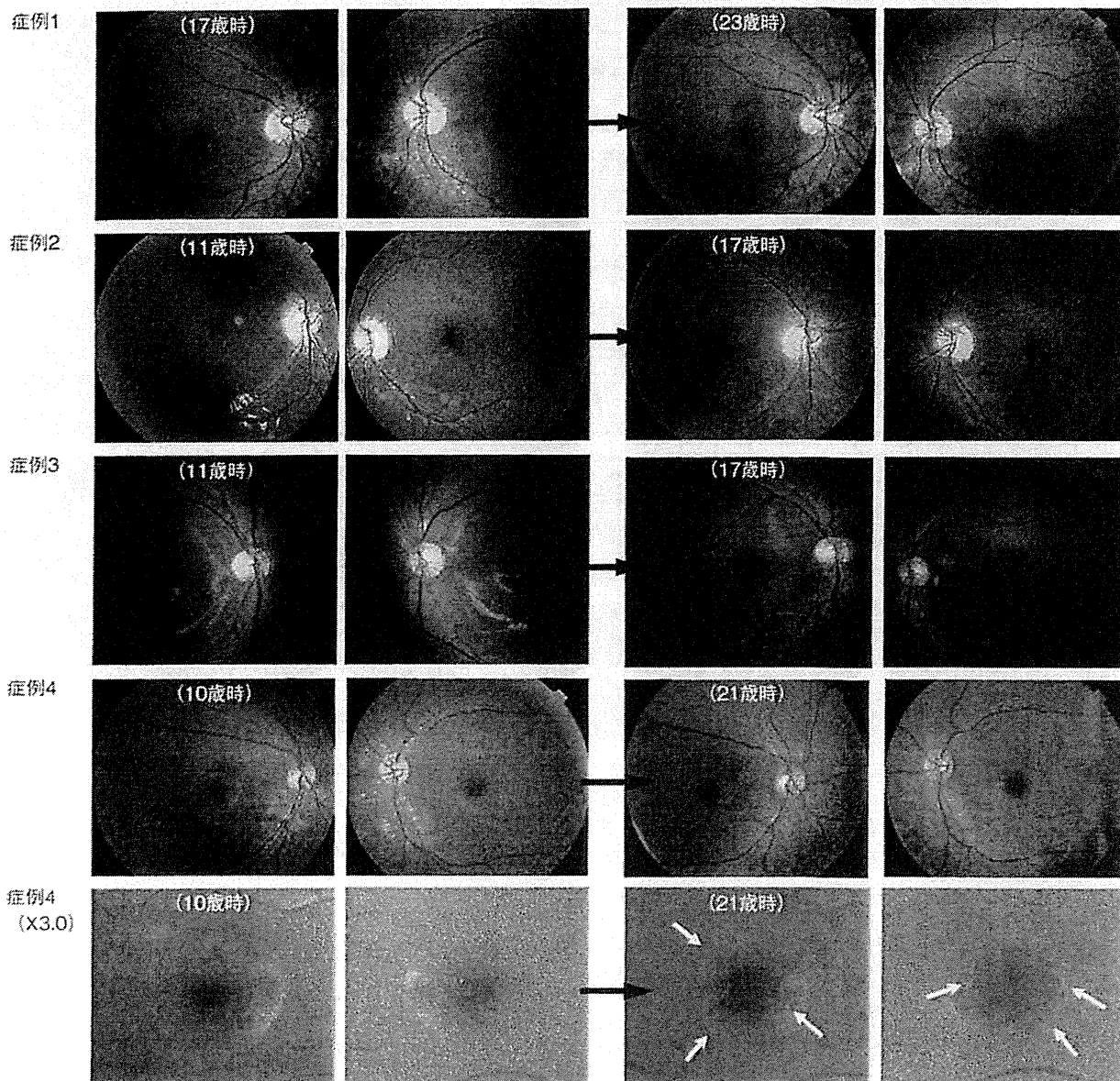


図 3 各症例における眼底所見の経時的変化。

全例において黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めたが、症例 1, 2, 3 では経過観察期間中に明らかな変化はなかった。症例 4 では、10 歳時には明らかでなかった黄斑部周囲の黄色顆粒状変化が 21 歳時には顕在化していた(白矢印)。

cyl-0.50 D Ax 20°)。色覚検査では、TMC 表と石原式色覚検査表のすべての表が読めなかった。両眼の前眼部、中間透光体および眼底に明らかな異常はみられなかった。13 歳時に精査目的にて東京医療センターを受診。初診時の矯正視力は右(1.0×○cyl-0.50 D Ax 130°)、左 1.0 (矯正不能)。両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。全視野 ERG では症例 1 と同様の特徴的所見を呈し、「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。最終矯正視力は 17 歳時で右(0.7×○cyl-1.50 D Ax 140°)、左 0.7(矯正不能)である。

なお、羞明は初期から強く自覚しているが、夜盲の自

覚は軽度であるとのことであった。

最終検査所見：

1) ERG(図 1)

Dark-adapted 0.01 における反応はほぼ消失しており、Dark-adapted 30.0 では本疾患に特徴的な矩形 a 波と、大きな振幅の b 波を認めた。Light-adapted 3.0 における反応はほぼ消失していた。30 Hz-flicker においては、頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いが残存していた。

2) GP(図 2)

両眼において、視野中心部から 50 度にかけての広範な領域で内部イソプターの狭窄を認めた。また、Mariotte 盲点の拡大を認めた。

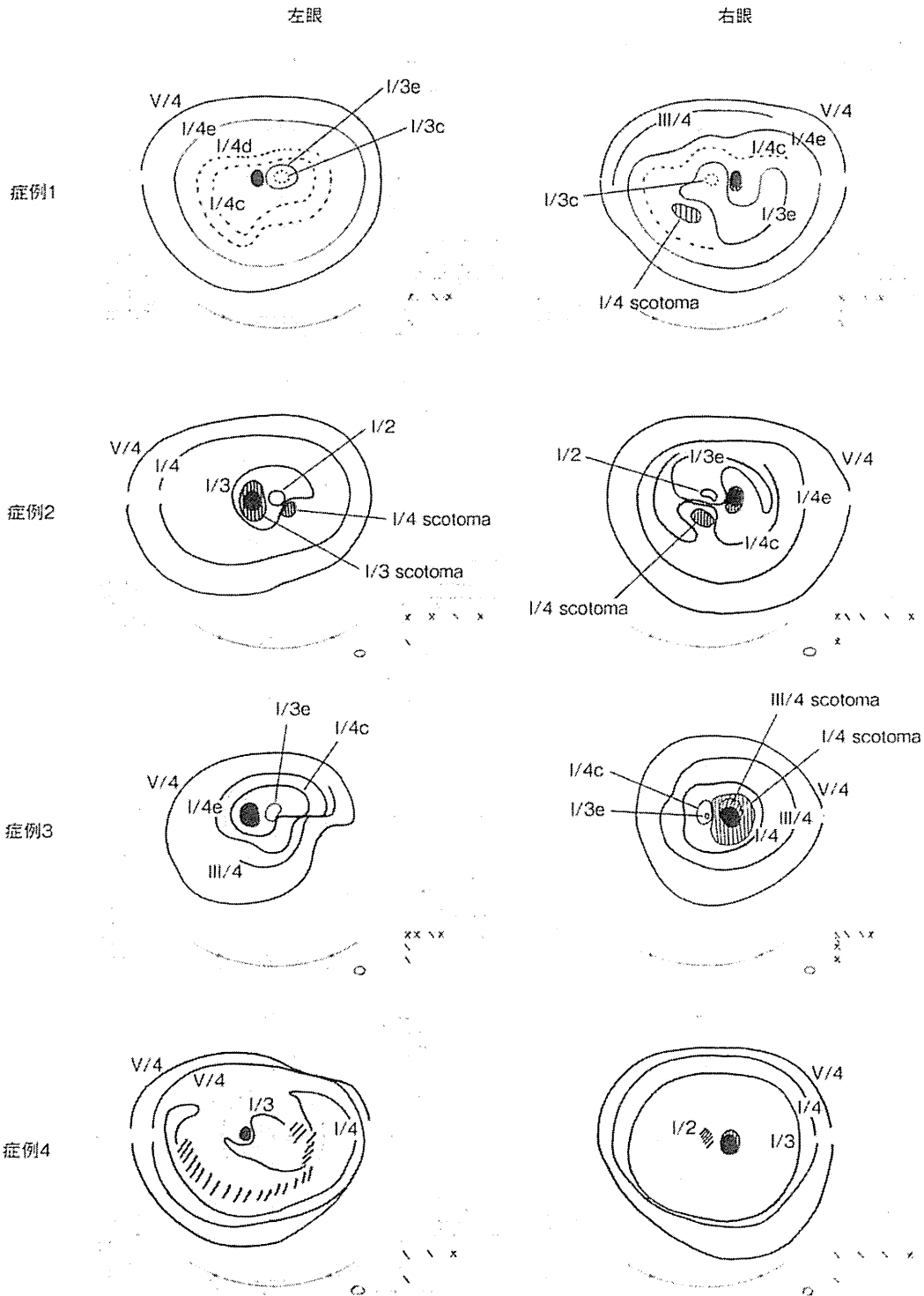


図 2 各症例の Goldmann 視野(GP) 所見.

全例において、中心部から中間周辺部にかけての内部イソプターの狭窄が認められた。また症例 2, 3 では Mariotte 盲点の拡大が、症例 3 では求心性狭窄がみられるなど視野所見は多彩であった。

比較した(以下、すべての症例も同様)。解析の結果、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c. 529 T>C, および c. 1381 G>A)。

症例 2: 17 歳, 男性(症例 1 の弟)。  
主訴: 視力低下, 羞明。  
既往歴: 特になし。

家族歴: 姉(症例 1)に同様の眼症状が生じている。

発症および経過: 保育園で両眼の視力低下を指摘され某大学病院眼科を受診した。原因は分からず、眼鏡を処方されてしばらく経過観察されたが改善はみられなかった。7 歳時に平和眼科を受診した。矯正視力は右(0.6× +1.00 D ⊙ cyl -0.75 D Ax 130°), 左(0.5× +1.00 D ⊙



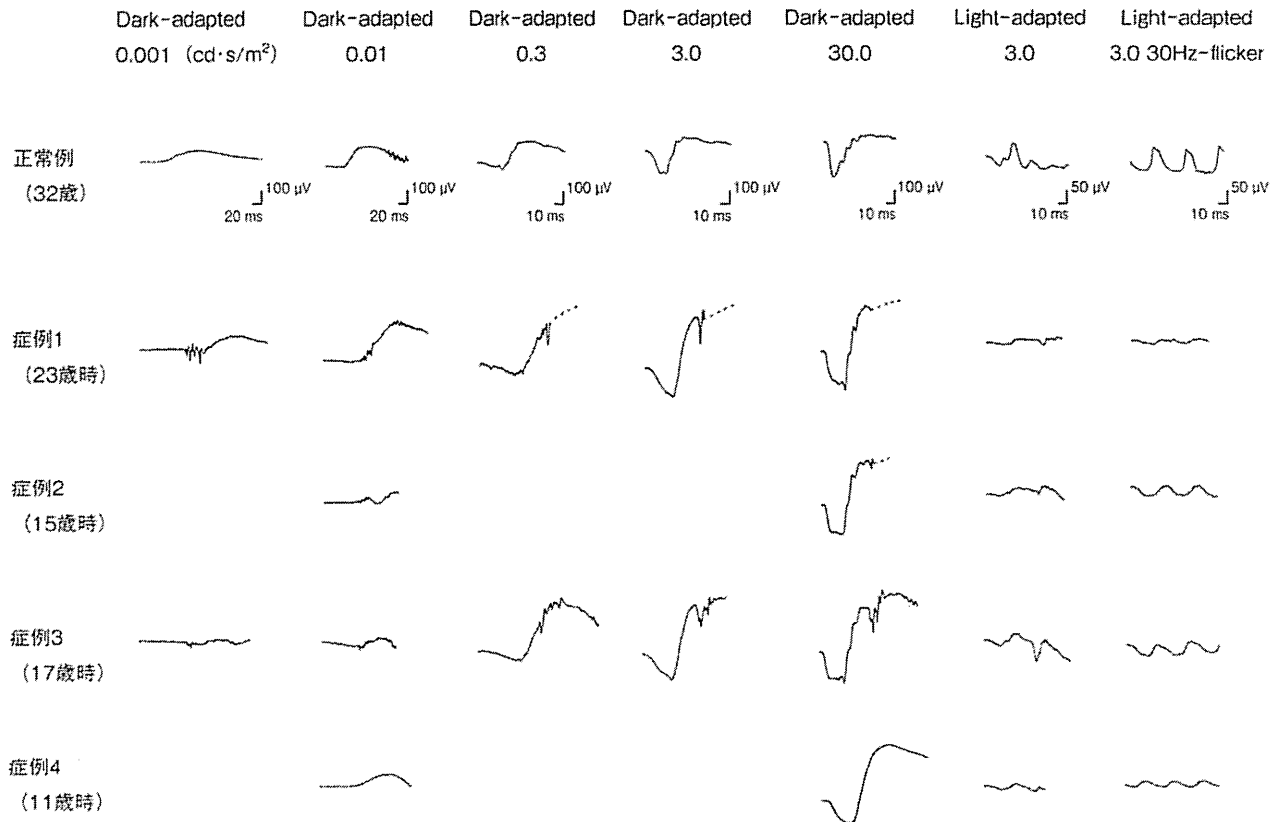


図 1 各症例および正常例の網膜電図(ERG)所見。

暗順応下では、各症例とも b 波の頂点潜時が著明に延長しているが、振幅はフラッシュ強度の増強に伴い正常予測値を超えて増大していた。また、最大応答(Dark-adapted 30.0)では本疾患に特徴的な矩形 a 波を認めた。明順応下では、症例によって反応が減弱、ないしはほぼ消失していた。

#### 最終検査所見：

##### 1) ERG(図 1)

30 分間の暗順応ののち、ISCEV standard に準じた桿体反応(Dark-adapted 0.01)より 1.0 log 低いフラッシュ光(Dark-adapted 0.001)から、順次光量を上げて最大応答(Dark-adapted 30.0)まで記録した。さらに 15 分間の明順応(背景光 30.0 cd/m<sup>2</sup>)ののち、錐体反応(Light-adapted 3.0 および Light-adapted 3.0 30 Hz-flicker)を記録した(以下、すべての症例も同様。ただし、症例 2、4 では一部の刺激強度を省略)。正常例と比べて、桿体反応の頂点潜時が著明に延長していたが、振幅はフラッシュ強度の増強に伴い正常予測値を超えて増大していた。また、最大応答では、本疾患に特徴的な矩形 a 波と、大きな振幅の b 波を認めた。錐体反応においては反応がほぼ消失していた。

##### 2) GP(図 2)

両眼において、視野中心部から 50 度にかけての広範な領域で内部インプターの狭窄を認めた。

##### 3) 眼底(図 3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた。6 年前の所見と比べて著変はなかった。

##### 4) OCT(図 4)

スペクトラルドメイン OCT(Cirrus HD-OCT, version 5.1; Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)を用いて散瞳下で撮影した(以下、症例 2, 3 も同様)。視細胞内節外節接合部(IS/OS ライン)<sup>15,16)</sup>は後極部全域で境界がやや不明瞭であるが、分断、消失などの所見はみられなかった。錐体細胞外節端(COST ライン)<sup>16,17)</sup>は中心窩付近で消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

##### 5) FAF(図 5)

共焦点レーザー走査型眼底撮影装置(HRA2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)(励起光 488 nm, バリアフィルター 500 nm)を用いて散瞳下にて撮影した(以下、すべての症例も同様)。中心窩の周囲に、小さな輪状の過蛍光を認めた。

##### 6) 遺伝子検査

遺伝子検査については東京医療センターおよび新潟大学における倫理委員会で承認された内容に従い、インフォームド・コンセントを得たうえで行った。末梢静脈血からゲノム DNA を抽出し、KCNV2 遺伝子のエクソン領域の塩基配列を Sanger 法により決定し、正常型と

thelium in the macula in all four cases, and granular change in the macula in Case 4. The visual acuity in Cases 1 and 2 did not change during the follow-up period, but the acuity in Cases 3 and 4 gradually decreased. Photoreceptor abnormalities in optical coherence tomography were found in all the cases, but were more severe in Cases 3 and 4.

**Conclusion:** The long-term courses in Japanese

patients were variable. The OCT was helpful in evaluating the disease progression.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 117 : 629-640, 2013.

**Key words:** Cone dystrophy, *KCNV2*, Electroretinogram (ERG), Optical coherence tomography (OCT), Long-term follow-up

## I 緒 言

「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」は1983年 Gourasらにより最初に報告された、比較的まれな常染色体劣性遺伝の錐体機能不全である<sup>1)</sup>。主な症状は視力低下、色覚異常、羞明、夜盲、幼少時の眼振などである。異常所見は乳児期から存在するものと考えられるが、視力低下、色覚異常、羞明などの自覚症状は幼児期以降に顕性化することが多い。一般に羞明の自覚は強いが、夜盲は後期になるまで出現しないことが多いともいわれている<sup>2)</sup>。全視野網膜電図(ERG)においては杆体b波の振幅が光刺激の増強に伴って著しく増大するという特徴がみられ、本疾患の名称の由来となっている。2006年にはWuらにより、本疾患の原因遺伝子として*KCNV2*が同定された<sup>3)</sup>。このため最近では本疾患を*KCNV2*-related retinopathy(*KCNV2*関連網膜症)と呼ぶ傾向にある<sup>4)</sup>。

我が国では1986年にYagasakiら<sup>5)</sup>、1993年にKatoら<sup>6)</sup>、2005年にTanimotoら<sup>7)</sup>が本疾患について論文報告をしているが、眼底に異常所見が乏しい症例が多く診断が困難なためか、その報告数は非常に少ない。近年欧米を中心に、*KCNV2*遺伝子の新たな変異が相次いで報告されている<sup>8)9)10)</sup>。1アミノ酸置換から大きな領域の欠損まで、発症に関与すると思われる50種類以上の多型が報告されているが、遺伝子型と表現型の対応関係はいまだに明らかにされていない。しかし日本人患者の遺伝子変異や長期経過に関する報告はまだなく、詳細な長期経過については海外においても報告が少ない。

本論文では、「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と確定診断した日本人患者3家系4名について、視力の長期経過とともに光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)、眼底自発蛍光(fundus autofluorescence : FAF)などの検査所見を含めた臨床像を紹介する。

## II 症 例

症例1 : 24歳、女性(症例2の姉)。

主訴 : 視力低下、夜盲。

既往歴 : 特になし。

家族歴 : 次弟(症例2)に同様の眼症状が生じている。長弟には幼少時からの視力不良および外斜視があるが、

知的障害を伴っており詳細な眼科的検査が困難であった。

発症および経過 : 就学時健診で両眼の視力不良を指摘され9歳時に帝京大学病院眼科を受診した。矯正視力は右(0.7× -1.25 D ⊙ cyl -2.00 D Ax 160°)、左(0.7× -2.25 D ⊙ cyl -1.25 D Ax 10°)。両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。Goldmann 視野検査(Goldmann perimetry : GP)、頭部 computed tomography (CT)はいずれも正常であった。9歳時の bright flash ERG は本疾患に特徴的な矩形 a 波を示していたが、当時本疾患の認知度が低かったため ERG は正常と判定されていた。このため非器質性(心因性)視力障害を疑われ精神科を受診したが、特に異常は認められず、11歳まで経過観察されていた。14歳時より平和眼科にて経過観察を行った。同院初診時の矯正視力は右(0.9× -3.50 D ⊙ cyl -2.75 D Ax 180°)、左(0.9× -3.75 D ⊙ cyl -2.00 D Ax 15°)。色覚検査では、東京医科大学式色覚検査表(TMC表)と石原式色覚検査表のすべての表が読めず、また、パネルD-15色相配列テストは pass であった。前眼部、中間透光体に異常はみられず、眼底所見はほぼ正常であった。18歳時に精査目的にて東京医療センターを受診。初診時の矯正視力は右(0.6× -3.75 D ⊙ cyl -2.50 D Ax 175°)、左(0.5× -4.25 D ⊙ cyl -1.50 D Ax 5°)。前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standard<sup>11)</sup>に基づいて全視野 ERG を実施したところ、杆体反応(Dark-adapted 0.01)におけるb波の頂点潜時延長、最大応答(Dark-adapted 30.0)における矩形a波とb波の振幅増強、錐体反応(Light-adapted 3.0)におけるa波およびb波の著明な振幅低下を認め、「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。最終矯正視力は24歳時で右(0.6× -4.25 D ⊙ cyl -2.75 D Ax 175°)、左(0.7× -5.50 D ⊙ cyl -2.00 D Ax 175°)である。

なお、夜盲は初期から自覚していたが、羞明の自覚はないとのことだった。ただし眼科外来における各検査時には、光に対してひどくまぶしがる様子を見せていた。

## 10 年以上の長期観察を行った 桿体反応の増強を伴う錐体ジストロフィの 4 例

中村奈津子<sup>1)</sup>, 角田 和繁<sup>1)</sup>, 藤波 芳<sup>1)</sup>, 篠田 啓<sup>2)</sup>, 富田 香<sup>3)</sup>  
畑瀬 哲尚<sup>4)</sup>, 臼井 知聡<sup>5)</sup>, 赤堀 正和<sup>1)</sup>, 岩田 岳<sup>1)</sup>, 三宅 養三<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構東京医療センター感覚器センター, <sup>2)</sup>帝京大学医学部眼科学講座, <sup>3)</sup>平和眼科  
<sup>4)</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科視覚病態学分野, <sup>5)</sup>あきば眼科クリニック, <sup>6)</sup>愛知医科大学

### 要 約

背景: 「桿体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」については国内での報告が少なく, また長期経過についての記載はない。今回, *KCNV2* 遺伝子変異を有する日本人患者について, 10 年~15 年間の長期経過観察を行ったので報告する。

症 例: 対象は 3 家系 4 例, 2 例が姉弟(症例 1: 24 歳女性, 症例 2: 17 歳男性), 2 例は孤発例(症例 3: 17 歳女性, 症例 4: 21 歳女性)である。全症例で本疾患に特徴的な網膜電図が得られ, 黄斑部の色調に軽度の不整を認めた。症例 4 では経過中に黄斑部に顆粒状変化が生じた。

視力は症例 1, 2 では大きな変化はなかったが, 症例 3, 4 では経過観察期間中に次第に低下した。光干渉断層計(OCT)では中心窩における視細胞層の異常を全例で認め, 特に視力低下の生じた症例 3, 4 で顕著であった。

結 論: 本疾患の長期的な経過には症例による違いがみられた。進行度の評価には OCT が有用であった。(日眼会誌 117: 629-640, 2013)

キーワード: 錐体ジストロフィ, *KCNV2*, 網膜電図, 光干渉断層計, 長期経過

Original Article

Case Report

## Long-term Observation over Ten Years of Four Cases of Cone Dystrophy with Supernormal Rod Electretinogram

Natsuko Nakamura<sup>1)</sup>, Kazushige Tsunoda<sup>1)</sup>, Kaoru Fujinami<sup>1)</sup>, Kei Shinoda<sup>2)</sup>, Kaoru Tomita<sup>3)</sup>  
Tetsuhisa Hatase<sup>1)</sup>, Tomoaki Usui<sup>5)</sup>, Masakazu Akahori<sup>1)</sup>, Takeshi Iwata<sup>1)</sup> and Yozo Miyake<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Teikyo University

<sup>3)</sup>Heiwa Eye Clinic

<sup>4)</sup>Division of Ophthalmology and Visual Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

<sup>5)</sup>Akiba Eye Clinic

<sup>6)</sup>Aichi Medical University

### Abstract

**Background:** 'Cone dystrophy with a supernormal rod electroretinogram (ERG)' is rare form of cone dystrophy, and no longitudinal description of the disease course has been reported in a Japanese population. Here, we describe long-term courses of 10 to 15 years in four Japanese patients with mutations in the *KCNV2* gene.

**Cases:** Four patients from three families were recruited. Two were siblings (Case 1, 24 y/o women; Case 2, 17 y/o man), and two were sporadic cases (Case 3, 17 y/o women; Case 4, 21 y/o women). All the patients presented with characteristic ERG findings. There were minimal abnormalities in fundus appearance: slight mottling of retinal pigment epi-

別刷請求先: 152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1 国立病院機構東京医療センター感覚器センター 角田 和繁  
(平成 24 年 12 月 14 日受付, 平成 25 年 3 月 8 日改訂受理) E-mail: tsunodakazushige@kankakuki.go.jp

Reprint requests to: Kazushige Tsunoda, M.D. National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashiigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, Japan  
(Received December 14, 2012 and accepted in revised form March 8, 2013)

39. Malm E, Ponjavic V, Nishina PM, Naggert JK, Hinman EG, Andreasson S, Marshall JD, Moller C. Full-field electroretinography and marked variability in clinical phenotype of Alström syndrome. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:51-7. [PMID: 18195218].
40. Vingolo EM, Salvatore S, Grenga PL, Maffei P, Milan G, Marshall J. High-resolution spectral domain optical coherence tomography images of Alström syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 47 Online:e1-3. [PMID: 21158358].
41. Marshall JD, Ludman MD, Shea SE, Salisbury SR, Willi SM, LaRoche RG, Nishina PM. Genealogy, natural history, and phenotype of Alström syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. *Am J Med Genet* 1997; 73:150-61. [PMID: 9409865].
42. Hoffman JD, Jacobson Z, Young TL, Marshall JD, Kaplan P. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alström syndrome: a report of four sibs. *Am J Med Genet A* 2005; 135:96-8. [PMID: 15809999].
43. Hung YJ, Jeng C, Pei D, Chou PI, Wu DA. Alström syndrome in two siblings. *J Formos Med Assoc* 2001; 100:45-9. [PMID: 11265260].
44. Knorz VJ, Spalluto C, Lessard M, Purvis TL, Adigun FF, Collin GB, Hanley NA, Wilson DI, Hearn T. Centriolar association of ALMS1 and likely centrosomal functions of the ALMS motif-containing proteins C10orf90 and KIAA1731. *Mol Biol Cell* 2010; 21:3617-29. [PMID: 20844083].
45. Bond J, Flintoff K, Higgins J, Scott S, Bennet C, Parsons J, Mannon J, Jafri H, Rashid Y, Barrow M, Trembath R, Woodruff G, Rossa E, Lynch S, Sheilds J, Newbury-Ecob R, Falconer A, Holland P, Cockburn D, Karbani G, Malik S, Ahmed M, Roberts E, Taylor G, Woods CG. The importance of seeking *ALMS1* mutations in infants with dilated cardiomyopathy. *J Med Genet* 2005; 42:e10-[PMID: 15689433].
46. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S, Porter JR, Carey C, Hodge D, Paisey R, Walker M, Barrett TG. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of *ALMS1* in 12 United Kingdom kindreds with Alström syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3110-6. [PMID: 16720663].

Articles are provided courtesy of Emory University and the Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, P.R. China. The print version of this article was created on 24 November 2013. This reflects all typographical corrections and errata to the article through that date. Details of any changes may be found in the online version of the article.

13. Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, Beck S, Cerqueira R, Maffei P, Milan G, Zhang W, Wilson DI, Hearn T, Tavares P, Vettor R, Veronese C, Martin M, So WV, Nishina PM, Naggert JK. Spectrum of *ALMS1* variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. *Hum Mutat* 2007; 28:1114-23. [PMID: 17594715].
14. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, Carey C, Macdermott S, Russell-Eggitt I, Shea SE, Davis J, Beck S, Shatirishvili G, Mihai CM, Hoeltzenbein M, Pozzan GB, Hopkinson I, Siculo N, Naggert JK, Nishina PM. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005; 165:675-83. [PMID: 15795345].
15. Koç E, Bayrak G, Suher M, Ensari C, Aktas D, Ensari A. Rare case of Alström syndrome without obesity and with short stature, diagnosed in adulthood. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:81-4. [PMID: 16669965].
16. Akdeniz N, Bilgili SG, Aktar S, Yuca S, Calka O, Kilic A, Kosem M. Alström syndrome with *acanthosis nigricans*: a case report and literature review. *Genet Couns* 2011; 22:393-400. [PMID: 22303800].
17. Dyer DS, Wilson ME, Small KW, Pai GS. Alström syndrome: a case misdiagnosed as Bardet-Biedl syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994; 31:272-4. [PMID: 7807310].
18. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DS, Taylor JF. Alström syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology* 1998; 105:1274-80. [PMID: 9663233].
19. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:1193-202. [PMID: 17940554].
20. Lambert SR, Kriss A, Taylor D, Coffey R, Pembrey M. Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:624-31. [PMID: 2658617].
21. Russell-Eggitt IM, Taylor DS, Clayton PT, Garner A, Kriss A, Taylor JF. Leber's congenital amaurosis—a new syndrome with a cardiomyopathy. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:250-4. [PMID: 2713302].
22. Ikeda Y, Morita Y, Matsuo Y, Akanuma Y, Itakura H. A case of Alström syndrome associated with situs inversus totalis and characteristic liver cirrhosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1974; 63:1303-11. [PMID: 4477178].
23. Awazu M, Tanaka T, Sato S, Anzo M, Higuchi M, Yamazaki K, Matsuo N. Hepatic dysfunction in two sibs with Alström syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 1997; 69:13-6. [PMID: 9066877].
24. Awazu M, Tanaka T, Yamazaki K, Kato S, Higuchi M, Matsuo N. A 27-year-old woman with Alström syndrome who had liver cirrhosis. *Keio J Med* 1995; 44:67-73. [PMID: 7658647].
25. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008; 26:1135-45. [PMID: 18846087].
26. Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 2008; 24:133-41. [PMID: 18262675].
27. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:387-402. [PMID: 18576944].
28. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnol* 2009; 25:195-203. [PMID: 19429539].
29. Teer JK, Mullikin JC. Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Hum Mol Genet* 2010; 19:R2R145-51. [PMID: 20705737].
30. Li Y, Vinckenbosch N, Tian G, Huerta-Sanchez E, Jiang T, Jiang H, Albrechtsen A, Andersen G, Cao H, Korneliusson T, Grarup N, Guo Y, Hellman I, Jin X, Li Q, Liu J, Liu X, Sparso T, Tang M, Wu H, Wu R, Yu C, Zheng H, Astrup A, Bolund L, Holmkvist J, Jorgensen T, Kristiansen K, Schmitz O, Schwartz TW, Zhang X, Li R, Yang H, Wang J, Hansen T, Pedersen O, Nielsen R, Wang J. Resequencing of 200 human exomes identifies an excess of low-frequency non-synonymous coding variants. *Nat Genet* 2010; 42:969-72. [PMID: 20890277].
31. Kim DW, Nam SH, Kim RN, Choi SH, Park HS. Whole human exome capture for high-throughput sequencing. *Genome* 2010; 53:568-74. [PMID: 20616878].
32. Hodges E, Rooks M, Xuan Z, Bhattacharjee A, Benjamin Gordon D, Brizuela L, Richard McCombie W, Hannon GJ. Hybrid selection of discrete genomic intervals on custom-designed microarrays for massively parallel sequencing. *Nat Protoc* 2009; 4:960-74. [PMID: 19478811].
33. Takeuchi T, Hayashi T, Bedell M, Zhang K, Yamada H, Tsuneoka H. A novel haplotype with the R345W mutation in the *EFEMP1* gene associated with autosomal dominant drusen in a Japanese family. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1643-50. [PMID: 19850834].
34. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 2009; 25:1754-60. [PMID: 19451168].
35. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernysky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 2010; 20:1297-303. [PMID: 20644199].
36. Cingolani P, Platts A, Wang le L, Coon M, Nguyen T, Wang L, Land SJ, Lu X, Ruden DM. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)* 2012; 6:80-92. [PMID: 22728672].
37. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* 2013; Chapter 7:Unit7 20.
38. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:1002-9. [PMID: 2779627].

roles in targeting ALMS1 to the centrosomes and ciliary basal bodies [44]. In our patients, if the truncated protein caused by the mutation (p.Q2051X) is expressed in the retina, the protein would not contain the two regions important for targeting (residues 2,261–2,602 and residues 3,176–4,169) or the putative leucine-zipper and ALMS motifs. Therefore, this truncated mutation would cause loss of function of ALMS1, resulting in the AS phenotype. Although genotype–phenotype correlations are not clear among AS patients with *ALMS1* mutations [45,46], patients with mutations in exon 8 are reported to have delayed and milder renal complications compared with those with mutations in exons 10 and 16 [13]. In our patients, the p.Q2051X mutation was present in exon 8, explaining normal renal function.

The syndromic disorder AS is often misdiagnosed as LCA, ACHM, or other ciliopathies [11,20,21], so the identification of diagnostic mutations is important. Also, early diagnosis may improve longevity and long-term quality of life. By the whole-exome sequencing analysis technique, we were able to comprehensively determine the disease-causing gene mutation by using the fewest samples possible from the pedigree and analyzing all exon sequences in a relatively short time. Because of the autosomal recessive inheritance pattern, the parents and two affected brothers were enough to narrow down the candidate genes. Consequently, we identified a single causative gene mutation (p.Q2051X of *ALMS1*). Whole-exome sequence analysis should play an important role in future diagnostics for AS.

In conclusion, there has been no report of any AS patient with an *ALMS1* mutation in the Japanese population, probably because AS is an extremely rare inherited disease. We identified a novel *ALMS1* mutation in two brothers of a consanguineous family and examined their clinical features in detail. Our results indicate the presence of different mutations in AS between Japanese and other populations.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patients and their families for participation in this study. This study was supported by grants to T.I. from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (13,803,661), to M.A. and T.H. from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Grant-in-Aid for Scientific Research C, 25,462,744 and 25,462,738), to T.H. from the Vehicle Racing Commemorative Foundation, and to M.F. from the Research Grant for RIKEN Omics Science Center MEXT. The authors wish to acknowledge RIKEN GeNAS for the sequencing of the Exome enriched libraries using the Illumina HiSeq2000.

#### REFERENCES

1. Paisey RB, Carey CM, Bower L, Marshall J, Taylor P, Maffei P, Mansell P. Hypertriglyceridaemia in Alström's syndrome: causes and associations in 37 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:228-31. [PMID: 14725685].
2. Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA, Durrington PN. Alström syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:49-[PMID: 18154657].
3. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, Beck S, Boerkoel CF, Siculo N, Martin M, Nishina PM, Naggert JK. Mutations in *ALMS1* cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31:74-8. [PMID: 11941369].
4. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S, White C, Connolly V, Taylor JF, Russell-Eggitt I, Bonneau D, Walker M, Wilson DI. Mutation of *ALMS1*, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31:79-83. [PMID: 11941370].
5. Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, Renforth GL, Copin N, Hanley NA, Wilson DI. Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:1581-7. [PMID: 15855349].
6. Andersen JS, Wilkinson CJ, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M. Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature* 2003; 426:570-4. [PMID: 14654843].
7. Collin GB, Cyr E, Bronson R, Marshall JD, Gifford EJ, Hicks W, Murray SA, Zheng QY, Smith RS, Nishina PM, Naggert JK. *Alms1*-disrupted mice recapitulate human Alström syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2323-33. [PMID: 16000322].
8. Graser S, Stierhof YD, Lavoie SB, Gassner OS, Lamla S, Le Clech M, Nigg EA. Cep164, a novel centriole appendage protein required for primary cilium formation. *J Cell Biol* 2007; 179:321-30. [PMID: 17954613].
9. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, Wu H, Hong NA, Glynn R. A role for Alström syndrome protein, *alms1*, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet* 2007; 3:e8-[PMID: 17206865].
10. Adams M, Smith UM, Logan CV, Johnson CA. Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies. *J Med Genet* 2008; 45:257-67. [PMID: 18178628].
11. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7:125-48. [PMID: 16722803].
12. Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. *Ophthalmic Genet* 2007; 28:113-25. [PMID: 17896309].

TABLE 3. DNA SEQUENCE STATISTICS

Family members	Read length (bp)	Number of reads	Mapping rate (%)	Mean depth (fold)	Coverage (%)
II-2 (younger brother)	101	47,724,724	99.4	46.6	88.5
II-1 (elder brother)	101	68,584,852	99.4	59.6	86.1
I-1 (father)	101	57,103,807	99.3	69.3	88.5
I-2 (mother)	101	59,776,264	99.3	56.8	86
Average	101	58,297,412	99.3	58.1	87.3

or anatomic changes of the retina [14,18,21,40] have been reported. For instance, a study of the pathology of the retina of a 2-year-old girl with AS showed hypocellularity of the ganglionic cell layer, the inner nuclear layer, and the outer nuclear layer (ONL) in addition to an absence of rod and cone outer segments and disruption of retinal pigment epithelium [18,21]; a study of a 42-year-old female with AS revealed severe reduction of all retinal layers containing a complete lack of photoreceptors and deposits of melanin pigments in the inner nuclear layer [14]; and OCT findings of a 5-year-old boy with AS showed only a slight thinning of the central retina [40]. In our patients, OCT findings showed marked retinal thinning (Figure 5A,B). The retinal layers of patient II-2 could not be distinguished because of marked retinal thinning (Figure 5C).

A study using retinal sections of *Alms1* knockout (*Alms1*<sup>-/-</sup>) mice showed loss of the cell bodies in the ONL, shortening of the inner and outer segments, and incorrect localization of rhodopsin to the ONL [7]. The mislocalization of rhodopsin in the *Alms1*<sup>-/-</sup> mice indicates a defective rhodopsin transport system through the photoreceptor-connecting cilium [7]. The connecting cilium, damaged by loss of function of ALMS1, modifies the outer segments of the photoreceptors. Therefore, it has been suggested that defective protein transport across the connecting cilium is the probable cause of early onset severe retinal degeneration in AS patients [10]. We consider that the marked retinal thinning (Figure 5) and loss of retinal function (Figure 2) observed in

our patients are due to a defective transport system across the photoreceptor-connecting cilium, resulting from the homozygous truncated mutation (p.Q2051X).

Variability in the phenotypic expression of AS is observed within sets of affected siblings [14,41–43]. Most patients with AS eventually develop T2DM, although there is wide variability in the age of onset [14]. Here, patient II-1 showed T2DM, but patient II-2 exhibited hyperinsulinemia, a predictor of T2DM (Table 2), suggesting that he might develop T2DM in the future. In addition, patient II-2 showed subclinical hypothyroidism, whereas patient II-1 did not exhibit hypothyroidism (Table 2). Hypothyroidism or subclinical hypothyroidism is reported to exist in approximately 20% of AS patients [14,19]. Most clinical features, such as retinal degeneration, hepatic dysfunction, hyperlipidemia, hypogonadism, short stature, and wide feet, were common features of the affected brothers (Table 1, Table 2); however, slight phenotypic differences in terms of glucose tolerance and thyroid function were observed between them.

ALMS1 protein has several notable sequence features, including an extensive tandem repeat domain (34×47 amino acid approximate tandem repeat, residues 538–2,199), a putative leucine-zipper motif (residues 2,480–2,501), and an ALMS motif (residues 4,035–4,167). Although the precise roles of the above domain and motifs are unknown, it is suggested that two regions of ALMS1—a relatively small internal region (residues 2,261–2,602) and a larger C-terminal region (residues 3,176–4,169)—play important

TABLE 4. NUMBER OF MUTATIONS AFTER EACH FILTERING STEP

Filtering step	Number of mutations
1. Raw single-nucleotide variants plus <i>insertion–deletion</i> polymorphisms	3,506,741
2. Mutations capable of changing amino acid sequence	19,574
3. Mutations filtering by the snpEff score and existing at a frequency of less than 1% in 1000 genomes	3,685
4. Mutations filtering by the pattern of inheritance	17
5. Mutations expressed in retina, confirmed by SAGE database <sup>a</sup>	9
6. Mutations narrowed down using BIOBASE Biologic Database <sup>b</sup> and RetNet database <sup>c</sup>	1

<sup>a</sup>SAGE: serial analysis of gene expression; <sup>b</sup>BIOBASE Biologic Database (EyeSAGE); <sup>c</sup>RetNet database.

Bio-information and blood test results	Normal range	Patient II-1	Patient II-2
Thyroid stimulating hormone (mIU/l)	0.34–4.04	3.06	<b>4.67</b>
Anti-thyroid peroxidase antibody (U/ml)	0.0–15	10	10
Anti-thyroglobulin antibody (U/ml)	0.0–27	11	<10
Thyroglobulin (ng/ml)	0.0–32.7	6.1	29.4
Thyroid stimulating hormone receptor antibody (IU/ml)	<1.0	0.9	<1.0
Parathyroid hormone (pg/ml)	10–65	26	20
Luteinizing hormone (mIU/ml)	1.7–8.6	<b>13.2</b>	<b>9.1</b>
Follicle stimulating hormone (mIU/ml)	1.5–12.4	<b>30.7</b>	<b>20.3</b>
Estradiol (pg/ml)	14.0–43.9	18.7	<b>10.6</b>
Total testosterone (ng/ml)	250.0–1100.0	<b>90.7</b>	<b>53.5</b>
Prolactin (ng/ml)	4.3–13.7	3.7	2.5
Cortisol (mg/dl)	4.0–18.3	8.1	10.6
Insulin ( $\mu$ U/ml)	0.0–13.0	9.2	<b>63.6</b>
Growth hormone (ng/ml)	0–2.47	0.3	0.27

Bold type indicates values outside the normal range



TABLE 2. BIO-INFORMATION AND BIOCHEMICAL ASSESSMENT

Bio-information and blood test results	Normal range	Patient II-1	Patient II-2
<b>Bio-information</b>			
Weight (kg)		60	52
Height (m)		1.52	1.55
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	18.5–25	<b>25.96</b>	21.6
<b>Biochemical assessment</b>			
Fasting blood glucose (mg/dl)	65–109	<b>247</b>	77
Hemoglobin A1c (%)	4.6–6.2	<b>12.5</b>	6.0
Urea (mg/dl)	8–20	16	10
Creatinine (mg/dl)	0.50–1.10	0.99	0.63
Uric acid (mg/dl)	3.1–6.9	4.2	3.6
Sodium (mmol/l)	136–146	140	141
Potassium (mmol/l)	3.6–4.8	4.1	4.3
Chloride (mmol/l)	98–109	100	104
Calcium (mg/dl)	8.6–10.2	<b>10.3</b>	10.2
Aspartate aminotransferase (U/l)	10–33	<b>76</b>	<b>81</b>
Alanine aminotransferase (U/l)	6–35	<b>99</b>	<b>241</b>
Gamma glutamyl transpeptidase (U/l)	12–65	<b>134</b>	<b>135</b>
Alkaline phosphatase (U/l)	96–300	285	<b>319</b>
Low density lipoprotein-cholesterol (mg/dl)	70–139	120	<b>282</b>
Total cholesterol (mg/dl)	120–219	211	<b>441</b>
Triglycerides (mg/dl)	30–149	<b>309</b>	<b>761</b>
Albumin/globulin (g/dl)	3.5–5.2	5.0	5.1
<b>Hemogram</b>			
White blood cells (10 <sup>3</sup> /ml)	3.3–8.6	4.7	6.4
Red blood cells (10 <sup>6</sup> /ml)	4.10–5.50	5.00	4.88
Hemoglobin (g/dl)	13.5–16.5	14.0	14.3
Hematocrit (%)	40.0–50.0	42.3	42.7
Mean corpuscular volume (fl)	83.0–101.0	84.6	87.5
Platelets (10 <sup>3</sup> /ml)	150–350	166	251
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	2–10	21	19
<b>Hormones and autoantibodies</b>			
Free T3 (pg/ml)	2.36–5.00	<b>2.34</b>	2.47
Free T4 (pmol/l)	0.88–1.67	1.33	<b>0.79</b>

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS

Clinical findings	Patient II-1	Patient II-2	Percentage (%) in 182 cases <sup>a</sup>
Low vision	+	+	100
Subcapsular cataracts	+	+	32
Hearing loss	-	-	88
Cardiomyopathy	-	-	62
Type 2 diabetes mellitus	+	-	68
Childhood obesity	+	-	98
Hyperinsulinemia	-	+	92
Short stature	+	+	98
Hypertriglyceridemia	+	+	52
Hypothyroidism	-	+ (subclinical)	17
Hypogonadism	+	+	78
Elevated hepatic enzyme levels	+	+	92
Renal insufficiency	-	-	50
Renal hypertension	-	-	30
Pulmonary symptoms	-	-	52
Asthma	+ (childhood)	+ (childhood)	19
Muscle weakness	-	-	29
Global development delay	-	-	49
Wide feet	+	+	ND
Abnormal digits	-	-	ND
Scoliosis	-	-	ND
Alopecia	-	-	ND

ND, not described. <sup>a</sup>The cases are cited [13].

progress known phenotype with syndromic disorders. Finally, *ALMS1* was speculated to be the disease-causing gene. The *ALMS1* sequence was compared with the NCBI reference sequence of the *ALMS1* transcript (GenBank NM\_015120.4).

As a result, in the two affected brothers we identified a novel single-nucleotide substitution at position 6151 (c.6151C>T in exon 8) that causes a premature termination codon at amino acid 2051 (p.Q2051X) of the *ALMS1* gene resulting in a truncated protein. Both brothers were homozygous for the mutant allele, whereas the unaffected parents were heterozygous carriers of the allele, also reconfirmed by Sanger sequencing. The novel *ALMS1* mutation (p.Q2051X) was not found in any of 100 Japanese individuals without ocular disease in the Single Nucleotide Polymorphism Database or in the Human Gene Mutation Database.

## DISCUSSION

To date, no patient with *ALMS1*-associated AS has been reported in the Japanese population. Here, we identified a novel *ALMS1* mutation (p.Q2051X) in two Japanese brothers with AS.

Marshall et al. advocate criteria for the diagnosis of AS [19]. In patients over the age of 15, it is necessary to fulfill "two major and two minor criteria" or "one major and four minor criteria" [19]. Our brother patients exhibited two major (*ALMS1* mutation and loss of vision, such as legal blindness) and more than four minor criteria (obesity, insulin resistance, and/or T2DM, hepatic dysfunction, short stature, and hypogonadism). Also, the phenotypic expression of AS is differentiated from BBS characterized by later onset retinal dystrophy, polydactyly, central obesity, learning disabilities, hypogonadism, and renal anomalies [38].

In patients with AS, phenotypic variability in disease severity and retinal function assessed by electroretinographic and visual-field testing [39] and variability in pathological



Figure 6. Anterior segment of the right eye in patient II-1. A severe cortical and anterior subcapsular cataract is present at the age of 29 years.

*Systemic features except ocular findings:* Systemic examinations were performed for patient II-1 at the age of 29 and patient II-2 at the age of 23. Both patients had hepatic dysfunction, hyperlipidemia, hypogonadism, short stature, and flat feet, and neither patient had hearing loss, renal failure, abnormal digits, history of developmental delay, mental retardation, scoliosis, hypertension, or alopecia. Obesity was present in patient II-1 only. Patient II-1 had T2DM, whereas patient II-2 showed hyperinsulinemia. Subclinical hypothyroidism was diagnosed in patient II-2 only. Recurrent pulmonary infections were not observed, and chest X-rays showed neither fibrotic infiltrations nor cardiac dilation in either patient. Infantile asthma was experienced by both patients. Electrocardiogram analysis showed no arrhythmia in either patient. Summaries of the clinical features, bio-information, and detailed laboratory data are presented in Table 1 and Table 2. Collectively, the phenotypes of the brothers were consistent with those described for AS.

*Exome sequencing analysis and identification of a gene mutation:* We performed whole-exome sequencing of the two affected brothers and their parents by using the Agilent SureSelect Human All Exon kit followed by Illumina HiSeq 2000 platforms. Sequences of average length 11.8 Gb were generated from 101-bp paired-end sequences. After eliminating reads from PCR duplicates by discarding reads with duplicated start sites, we achieved 58-fold depth and 87% coverage in Refseq annotated regions (Table 3). When the sequences were compared with the reference human genome (hs37d5), 3,506,741 mutations were found in the two brothers and their

parents (Table 4). To distinguish potentially causal mutations from other mutations, we focused only on mutations that could change the amino acid sequence (19,574 mutations), such as nonsynonymous mutations, splice acceptor and donor site mutations, and INDELS. We also assumed the frequency of the mutations responsible for AS is likely to be under 1%. After filtering with *snpEff* score and frequency criteria, we filtered the remaining 3,685 mutations by using the pattern of inheritance and identified 17 gene mutations as causal candidates. Among these mutations, nine mutations were found homozygous in the HECT domain containing E3 ubiquitin protein ligase 3 (*HECTD3*), the vitrin (*VIT*), the protein kinase domain containing, cytoplasmic (*PKDCC*), the ATP-binding cassette, sub-family G (*WHITE*), member 8 (*ABCG8*), the leucine-rich pentatricopeptide repeat containing (*LRPPRC*), the G protein-coupled receptor 75 (*GPR75*), the notochord homeobox (*NOTO*), the matrix-remodelling associated 5 (*MXRA5*), and the *ALMS1* genes. Eight mutations were found as compound heterozygous mutations within the PERP, TP53 apoptosis effector (*PERP*), the transforming, acidic coiled-coil containing protein 2 (*TACC2*), the zinc finger protein, FOG family member 1 (*ZFPF1*), and the lipoxygenase homology domains 1 (*LOXHD1*) genes. No de novo mutations were found. To determine the causative gene, we investigated SAGE (EyeSAGE) database to determine if the candidate genes are expressed in the retina. Nine candidate mutations were identified within *VIT*, *LRPPRC*, *PERP*, *TACC2*, *ZFPF1*, and *ALMS1* genes. These nine candidate genes were further reduced by the BIOBASE Biologic Database and RetNet to determine which of the candidate genes would be likely to

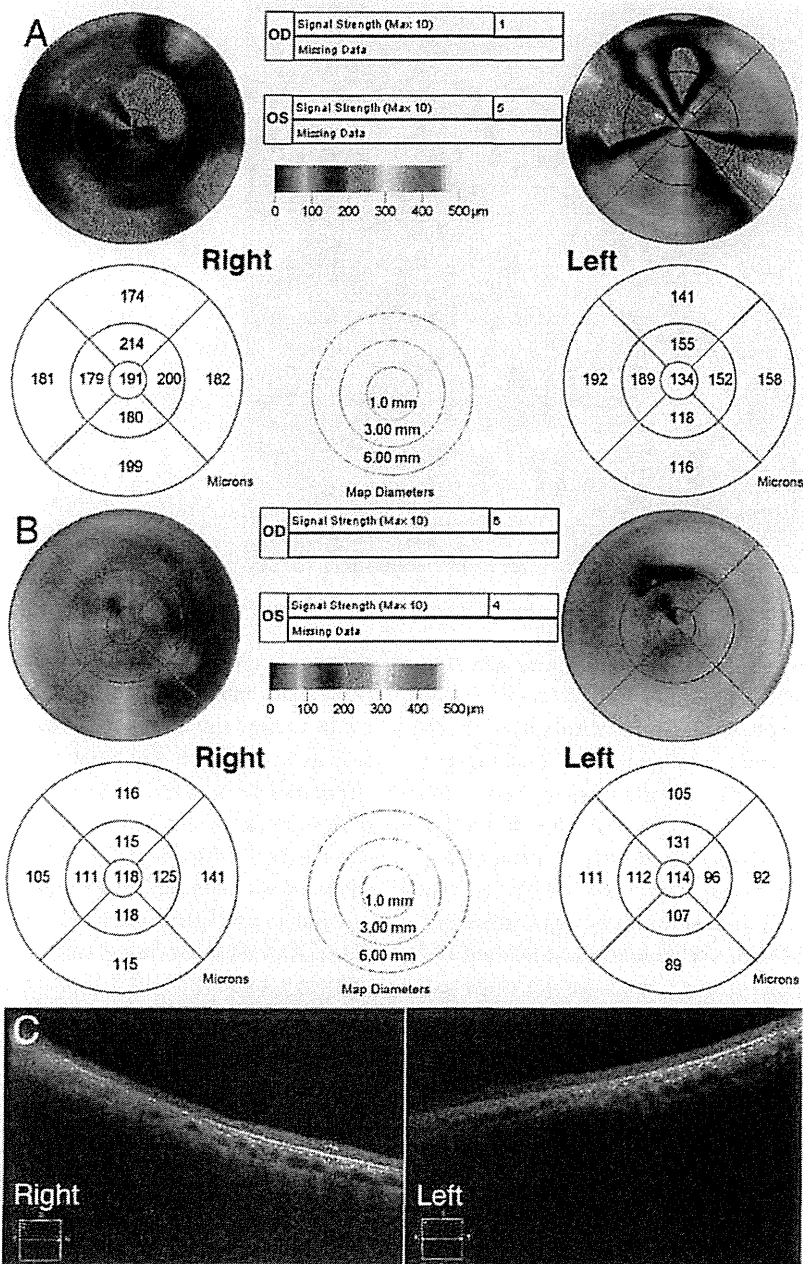


Figure 5. Optic coherence tomography findings. A and B: Time domain optic coherence tomography (OCT; retinal mapping) of patient II-1 at the age of 22 years (A) and II-2 at the age of 16 years (B) show total macular thinning in both eyes. C: Spectral-domain OCT (HD-5-line raster) of patient II-2 at the age of 23 years, showing marked macular thinning with indistinguishable retinal layers in the macular areas of both eyes.

the age of 8 years showed retinal degeneration with attenuated vessels from the arcade artery to the periphery in both eyes (Figure 4B). TD-OCT at the age of 16 years showed total macular thinning in both eyes (Figure 5B). At the age of 23 years, his BCVA was LP in both eyes, the intraocular

pressure was within the normal range in both eyes, posterior subcapsular cataracts were present in both eyes, and SD-OCT showed total macular thinning with indistinguishable retinal layers in both eyes (Figure 5C).