

7) その他

Alagille 症候群, Bassen-kornzweig 症候群, Cockayne 症候群, Hallervorden-Spatz 症候群, Rud 症候群などまれな疾患との合併も報告されている。

III. 網膜色素変性の類縁疾患

1. Leber 先天盲

1869 年に Leber によって報告された網膜色素変性の類縁疾患で、生後早期（多くは生後 6 ヶ月以内）より高度に視力が障害される。これまでに 17 種類以上の原因遺伝子が同定されており、ほとんどが常染色体劣性遺伝の形式をとる。臨床所見は多様であるが、次の 4 つの臨床的な特徴を有する。生後早期からある高度な視機能障害、感覚性眼振、対光反応の欠如もしくは高度障害（黒内障瞳孔）、ERG の異常（消失型もしくは著しい減弱）である。眼底所見は症例により様々である。

2. コロイデレミア

CHM 遺伝子 (*Rab escort protein-1: REP-1*) の異常により生じる X 連鎖性遺伝の疾患で、幼少期より発症して、網脈絡膜萎縮は緩徐に進行する。RP と同様に、幼少期より夜盲を自覚することが多く、進行性の視野障害、視力障害を呈するが、視力は比較的後期まで健常に保たれることが多い。視野検査では、初期は輪状暗点を示すが、後期には求心性狭窄を示す。蛍光眼底造影検査では、網膜色素上皮細胞の萎縮により、脈絡膜血管が容易に透見できる。ERG は初期より振幅の低下を認める。

3. クリスタリン網膜症

CYP4V2 遺伝子の異常により生じる疾患。常染色体劣性遺伝。網膜や周辺部角膜表層に閃輝性の結晶沈着物であるクリスタリン顆粒の沈着を認める。RP と同様に進行性の視野障害、視力障害を呈するが、予後は症例によって様々である。

4. 脳回転状網脈絡膜萎縮

オルニチンアミノトランスフェラーゼ (OAT) の先天的な欠損による代謝性、進行性の網膜脈絡膜の変性疾患である。常染色体劣性遺伝。OAT 欠損のため、著しい高オルニチン血症ならびに高オルニチン尿症がみられる。初期症状として夜盲が認められ、進行性の視野狭窄と視力低下を認めるようになる。中間周辺部に認められる網脈絡膜萎縮像と後囊下白内障は特徴的な所見である。

IV. 診断

1. 診断基準

RP の診断基準を表 1 に示す。指定難病の申請に際し必要な臨床調査個人票の記載は、2015 年 1 月 1 日からは都道府県知事により指定された「難病指定医」の資格を持つ医師のみが行えることになった。

2. 自覚症状

1) 夜盲

夜間や暗所での視力低下や、暗順応の遅延は最初に現れる症状の一つであるが、発症時期は様々である。杆体機能の低下により早期から自覚する場合もあれば、杆体の減少が進行して自覚する場合が想定される。生活環境によっては、ほとんど自覚されていない例もあるが、経過とともに進行を訴える。

2) 視野障害

中間周辺部視野の障害を成人になって自覚する例が多い。視野の欠損はより周辺に広がっていくとともに、中心近くにも及ぶ。進行例では、しばしば中心にのみ視野が残存する。一部に下方の視野が広く残存するものがある。多くは左右対称性に変化を示す。

3) 視力障害

視力障害の現れかたは様々で、かすみ感、コントラストの弱い文字や罫線の読みとりの困難、像の一部の欠損、歪み等の訴えがある。定型 RP では、初期には杆体の変性のみであるために、視力障害はみられないことが多い。病気の進行に伴い、錐体の変性が生じてくると視力障害がみられる。一般的には病状の進行はきわめて緩徐であり、発症から失明に至るまでには数十年を要すると言われている。進行速度には個人差があり、幼少時にすでに発病している重症の場合には 30～40 代のうちに失明に至ることもあるが、80 歳になっても不自由を感じない視力を保つ例もある。周辺視野の狭窄とは独立した形で、中心暗点が現れ視力障害をきたす例もある。嚢胞様黄斑浮腫を合併する場合は、比較的早期から中等度の視力低下を呈することがある。黄斑の変性、網膜前膜や黄斑牽引症候群を合併により、左右の像の大きさの違いや変視、歪視を自覚する。

4) 羞明・昼盲

視力障害と関連する症状として羞明（眩しさ）を訴える例が多い。昼盲は暗いところで視力が改善する状態を指す。いずれも、錐体機能障害のあらわれと考えられる。白内障による光の散乱にともなう羞明や昼盲と、網膜機能障害に伴うものとの鑑別は重要である。

5) その他の眼症状（霧視、光視）

視力障害が著しくなるとともに、外界と関係なく色のついた光や点滅する光のようなものを感じることもある。一過性のものもあれば、終日続くものもある。人物の顔や動物などの幻視が現れることがある（Charles Bonnet 症候群）。

3. 問診

現病歴：発症（自覚症状出現）の時期、視力の推移、夜盲、昼盲、視野狭窄の出現の時期

について聴取する。実生活において、視覚に関連する様々なエピソード（小児期の夕方での経験、書類の読みとり、階段の登り降り、自動車運転での支障、人混みでの移動等）についての具体的な質問は、症状の説明に役立つ。

既往歴：全身疾患の有無、治療歴、食習慣、薬物摂取の有無（抗精神病薬、クロロキン製剤）が必要になる。鑑別のため、小児期の手術例（多指症等）、聴力障害やその他の神経疾患の有無の確認を行う。

家族歴：家系構成員、発端者と類似した症状や視覚障害、聴覚障害を持つ構成員の有無について聴取する。同じ家系内において、錐体ジストロフィや夜盲性疾患として診断を受けている構成員がいる可能性もある。診断が確定して、ある程度疾患の理解と疾患への受容ができてから、必要に応じて、改めて家族歴を聴取する意義を説明し確認をとる。

4. 眼科学的検査

1) 視力検査

裸眼視力とともに、他覚的屈折検査の結果をもとに矯正視力を測定する。RPでは、視力検査表の種類や室内の照明等の影響を受けやすい。また、視野狭窄のため、視標を見つけることが困難な場合がある。日常的に継続して装用可能な眼鏡やコンタクトレンズでの矯正視力も確認しておくことが望ましい。

2) 視野検査

①動的量的視野検査

Goldmann 視野計が主に用いられる。初期から中期の段階では、網膜変性部位に一致して、輪状、地図状暗点がみられ、末期には求心性視野狭窄が認められる。骨小体様色素沈着を欠く無色素性 RP 患者では視野検査が発見の手掛かりになることもある。中心型 RP では中心暗点を認める。病初期の視野狭窄のスクリーニングに有用であるとともに、周辺部を含めた視野全体の状態の把握ができるため、視野障害の程度判定に用いられている。視野狭窄の進行の定量化や、治療効果の判定には、検査結果ばらつきが課題となることがある。安定した結果を得るためには、熟練した検査員による実施が不可欠であるとともに、被検者の状態を考慮する必要がある¹¹⁾。

②静的視野検査

静的自動視野計を用いて行われる。中心 30° 内の評価に優れ、定量化された測定結果が得られるため、中等度以上に進行した症例においては、視野変化を定量的に求めることに適している。Humphrey 視野計（以下 HFA）を用い HFA10-2 プログラムで計測した場合、視力予後や視機能の評価に MD (Mean Deviation) 値や中心 4 点の網膜感度を用いた解析が有用であることが報告されている^{12, 13)}。

3) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、基本的な検査である。本検査では、角膜、前房、水晶体、前部硝子体などの観察に加え、前置レンズの併用により、眼底を詳細に観察する。

①角膜

典型的な網膜色素変性と直接関連する角膜合併症の報告はないが、類縁疾患であるレーバー先天盲には円錐角膜を合併することが報告されている。また、クリスタリン網膜症では、角膜にも微細な閃輝性の結晶沈着物を認めることがある。

②前房・隅角

急性緑内障発作を生じた症例が約 1%であったと報告されていること¹⁴⁾、また Zinn 小体脆弱化による水晶体亜脱臼や脱臼に伴い、急性緑内障発作を生じる症例がある。初診時ならびに経過観察中に散瞳前の前房深度と閉塞隅角の有無を確認することは重要である。

③水晶体

しばしば、比較的若い時期から白内障が認められる。後囊下混濁は特徴的で約 25-40%の患者に認められると報告されている¹⁵⁾。また、Zinn 小帯脆弱化による水晶体動揺、水晶体亜脱臼や脱臼が認められる場合があり、特に白内障手術を予定している場合は術前の評価は必須である¹⁶⁾。既に白内障手術を受けている場合、後発白内障や前囊収縮が高頻度に認められるため、評価が必要である。後発白内障による視機能への影響が予想される場合は、YAG レーザーなどによる後囊切開の適応となる。

④前部硝子体

スリット光を細くして水晶体の後面を観察すると前部硝子体の性状が確認できる。混濁が認められる症例がある。前部硝子体内に細胞を認めることがあり、その程度、視機能や病期の活動性との関連が注目されている¹⁷⁾。

⑤硝子体と網膜前置レンズの併用により、網膜を立体的に観察することができる。特に、黄斑部の性状の観察には適している（眼底検査の項を参照）。また、硝子体の特徴として、硝子体混濁、星状硝子体症や硝子体嚢胞が健常者に比べて高い頻度で認められる。

4) 眼底所見

特徴的な所見として、周辺部網膜に骨小体様や点状、斑状の色素沈着がみられるが(図 1)、初期には色素むらが観察されるだけのこともある(図 2)。これらは視細胞変性に伴う網膜色素上皮の変性の結果と考えられる。また、進行に伴って網膜血管の狭細化、視神経乳頭の蒼白化が見られる場合が多いが(図 3)、良好な色調を保つ症例もある。症例によっては、嚢胞様黄斑浮腫、網膜前膜、黄斑円孔、中心窩分離のような黄斑部病変、硝子体嚢胞(図 4)、乳頭ドルーゼン(図 5)を伴うことがある。また、まれに若年者の RP で周辺部網膜に硬性白斑を伴う滲出性網膜剥離を生じることや、視神経乳頭部に新生血管を生じることがある。初期の病変は血管アーケード近くの網膜中間部で輪状に所見を呈することが多いが、症例によってはより後極部に近い部分の輪状、あるいは最周辺部から始まる場合もある。経過とともに徐々に病変の範囲が広がるのが特徴である。区画性網膜色素変性の場合は、左右眼対称に一部の区画のみに変性所見が見られ、時にほとんど進行しない例もある。

5) 網膜電図(図 6)

網膜電図(ERG)は、初期から消失型もしくは a 波、b 波の振幅低下を示す。通常、杆体応

答は錐体応答よりも先に減弱され、錐体応答と比較し杆体応答が優位に障害される。錐体応答が優位に障害されている場合には、錐体ジストロフィを疑うべきである。一般的には定型 RP では消失型を示すが、非定型 RP では消失型ではなく、わずかに反応が記録されることが多い。診断確定および指定難病の新規申請の際には必須の検査である。初期の RP は網膜血管の狭細化のみを呈し、しばしば眼底所見だけでは診断が困難なことがあり、その際には ERG が有用となる。

6) 光干渉断層計

近年、光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) は RP の臨床でも広く使用されている。OCT では視細胞外節の消失やそれに続発する視細胞体の変性による外顆粒層の菲薄化、網膜色素上皮の障害などを直接に観察することができ、病状の把握、病態の理解などにも大きく貢献しており、2014 年からは診断基準に加えられ、臨床の現場において重要な検査の一つとなっている。とくに、エリプソイドゾーン (IS/OS ライン) が病状の進行に伴いその連続性がなくなり、やがて消失する。更に視細胞の障害が進むと外境界膜が消失し、外顆粒層が菲薄化する^{18), 19)}とともに変性した網膜色素上皮細胞が外顆粒層へ遊走するような像が認められる(図7)。しばしば RP に合併する嚢胞様黄斑部浮腫 (CME) や黄斑前膜は視力低下につながるが検眼鏡的には観察が難しい場合もあり、OCT が有用である^{20), 21)}。その他、黄斑前膜、黄斑円孔、中心窩分離症といった黄斑病変が合併することがある。利便性と有用性の高い OCT であるが、初期 RP における周辺部での変化は OCT の測定範囲の限界から評価ができず、また後期においては視細胞の障害が強くなりエリプソイドゾーンがほぼ消失するため定量的な評価が行えないなどの限界もある。RP の網膜の質的変化を検眼鏡的に十分に観察し、視野や網膜電図などの機能検査と合わせて総合的に評価することが重要と考えられる。

7) 眼底自発蛍光

眼底自発蛍光 (FAF) は、網膜色素上皮の機能を反映しており、初期には過蛍光を、網膜色素上皮の障害が高度になる末期には障害部位に一致して低蛍光を示す。また、定型例では黄斑周囲にリング状に FAF の過蛍光リングがみられ、リング内側境界より内側では、エリプソイドゾーンおよび外境界膜 (ELM) が存在し、網膜外層は保たれている (図8)。リングに一致する部位ではエリプソイドゾーンは消失し、リングの外側では ELM も消失し、網膜外層は菲薄化している²³⁾。FAF は非侵襲的な検査で、経過観察に有用である。

8) 色覚検査

仮性同色表、PD-Farnsworth dichotomous test panel D-15 (パネル D-15)、Farnsworth-Munsell 100 hue test (100 ヒューテスト) による検査が用いられる。視力低下がある例の多くは色覚障害を持っていて、後天青黄色異常が高頻度に検出される。錐体機能の低下とともに、色覚障害は強まる。色名呼称検査による色誤認の確認は実生活での助言に役立つという指摘もある。

9) フルオレセイン蛍光眼底造影

眼底病変の確認とその経時的観察、嚢胞様黄斑浮腫の検出に有用である。網膜色素上皮萎縮の広がりを確認する網膜色素上皮萎縮によるびまん性の window defect, 顆粒の過蛍光が観察される。脈絡膜萎縮が進行すると低蛍光となる。網膜血管からの色素漏出を伴うこともある。近年、侵襲の少ない OCT 検査、FAF による観察が可能になったため、診断的な意義は低くなっているが、嚢胞様黄斑浮腫の原因の鑑別、網膜新生血管、硝子体出血などの網膜血管の異常が疑われる場合、他の疾患との鑑別等で必要に応じて行われる。フルオレセインナトリウムは、①肝障害のある患者、②腎障害のある患者、③重症喘息、肺気腫、呼吸器感染症の患者、④アレルギー素因のある患者、⑤重篤な高血圧症の患者には慎重投与となっており十分な問診を行い全身状態を把握するとともに、まれに、ショック、アナフィラキシ様症状などの重篤な過敏症状が現れることがあるため施行にあたっては、留意して状態の観察と十分な準備を行う。

10) 遺伝学的検査

いわゆる遺伝子診断は、医療における遺伝学的検査として位置づけられている。遺伝学的検査は主に診断を目的とした生殖細胞系列の遺伝子解析にあたる。ゲノムおよびミトコンドリア内に原則として生涯変化しない、個体が生来的に保有する遺伝学情報を明らかにする検査である。診断、予後の推定とカウンセリング、治療を行うための検査として重要性が、近年増している。DNA を用いた遺伝学的検査には、遺伝子の塩基配列の変化や構造を検出することが主体となる。疾患の原因となる遺伝子の変化を調べるためには、患者のゲノム DNA から候補となる遺伝子の主にコーディング領域のエクソンとその近辺について、増幅しシーケンサーを用いて塩基配列の決定を行うことが多い。近年まで用いられてシーケンサーのほとんどは、サンガー法の原理に基づくものであったが、多数の遺伝子を解析する網膜色素変性の解析においては、高密度に任意の DNA 配列を並べた DNA マイクロアレイを用いて、既知の遺伝子変異のスクリーニングを行う方法が普及している。さらに近年は、サンガー法と全く異なった原理で高速にシーケンスが可能な次世代シーケンサーを用いた解析が用いられることが多くなった。遺伝相談とともに、遺伝子診断を希望されたり勧められたりして受診をされる例も多いが、多くの疾患では、遺伝学的検査は疾患の診断に確定的なものにはなっていない。遺伝子診断を受けなければ、遺伝の相談が受けられないと誤解されている例もあり注意が必要である。近年は、臨床遺伝科を有する病院も増えてきており、診療のほかに遺伝カウンセリングが行われている。遺伝学的検査においては、日本医学会「医療における医学的検査・診断に関するガイドライン（2011年2月）」に準じて行われることが求められる²⁴⁾。疾患の研究を目的とした、遺伝子解析については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づいて²⁵⁾、それぞれの研究機関での倫理委員会の審査を受けて行われる。

原因遺伝子の検索は、標的とする遺伝子の塩基配列の解読（DNA シーケンシング）によるが、測定機器（DNA シーケンサー）の進歩に伴い、より多くの遺伝子の配列を短時間で

解読できるようになり、遺伝子変異の検出率は向上しつつある。また同定された遺伝子変異が過去に報告されたものでなく、新規の遺伝子変異であった場合、患者の発病に関与しているかどうかを確認するには、家系内の発症者と非発症者における遺伝子変異の有無を確認する必要があるが、実際には患者以外の遺伝子検査を行うことは困難であることも多く、コンピュータでタンパク質の立体構造や機能を予測するプログラムを用いて病気の原因となりうるかどうか *In silico* で調べる方法が用いられる²⁶⁾。しかしながら、こうした方法を用いても、RP 患者における遺伝子変異の検出率は AD で 35-60%、AR あるいは SP で 30-50%、XL で 16-36%にとどまっており⁸⁾、RP における病因および遺伝性に未解明の部分が多いことが示唆される。

本邦におけるそれぞれの遺伝形式において RP において、主な原因遺伝子が同定された割合は、AD の内 *RHO*(4-9%)^{8),9)}、*RDS/PRPH2*(5%)^{8),9)}、*PRPF31*(4-7%)^{8),9)}、*SNRNP200*(4%)⁸⁾、*GUCA1B*(7%)⁸⁾、AR では *EYS*(18-30%)^{4, 5, 8),9)}、*USH2A*(4-9%)^{8),2 7)}、*RP1L1*(5%)⁸⁾、*PDE6B*(3%)⁸⁾、*CRB1*(1.3%)⁸⁾などがあり、XL では *RPGR*(50%)⁸⁾がある。

1 1) その他

①暗順応検査：明所から暗所に移行したときの順応状態の検査。暗順応計を用いた自覚的検査で行われることが多い。光覚閾値を縦軸に、時間を横軸においた暗順応曲線を描く。正常暗順応曲線は錐体成分と杆体成分からの2つの曲線からなり第一次暗順応曲線と第2暗順応曲線という。両者の交点を Kohlrausch 屈曲点という。小口病や白点状眼底においては、長時間の暗順応で閾値が回復するが、網膜色素変性においては杆体成分の反応がなくなり Kohlrausch 屈曲点が検出されないことが多い。

②聴力検査

感音難聴と RP を合併する Usher 症候群の診断のため、必要に応じておこなう。聴覚障害がある場合には、視覚障害が合併することで、手話などの視覚情報に依存したコミュニケーションが困難になる可能性があり、適切な対応が必要になる。

V. 鑑別診断

1. 遺伝性網膜変性疾患・網膜ジストロフィ

1) 錐体ジストロフィ

進行性の錐体障害を示し、杆体の機能は正常あるいは軽度の異常を示す。20-40 代に両眼性の視力低下と色覚異常を生じる。標的黃斑症 (bull's eye maculopathy) と称される特徴的な眼底所見を呈することが多い。明順応 ERG は振幅低下を示すが、暗順応 ERG は正常の場合も認められる。

2) 錐体杆体ジストロフィ

進行性の錐体障害に加え、徐々に進行する杆体の機能異常を伴うため、視力低下や色覚異常に加え、夜盲や周辺部の視野狭窄を生じる。眼底は標的黃斑症に、周辺部網膜の色素沈着を伴う変性を示し、進行例では杆体錐体ジストロフィとの鑑別が困難になる。明順応

ERG の振幅低下が暗順応 ERG よりも優位である。

3) Stargardt 病

10-20 歳代に両眼性の視力障害を生じる。眼底は黄斑部に beaten-metal 様の反射を示す色素上皮の萎縮とその周囲に黄白色斑 (yellow-white fleck) を伴う。ERG 所見は病期により様々である。フルオレセイン蛍光眼底造影では黄斑部の window defect による過蛍光と、dark choroid と称される背景蛍光の低蛍光が特徴的である。原因遺伝子は *ABCA4* 遺伝子で、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。定型的 RP と診断されている症例においても *ABCA4* 遺伝子を持つ例があり、進行例では RP との鑑別が困難になる。

4) 小口病

「金箔の剥げかかったような」と称される特徴的な反射を示す眼底所見を有し、先天性、停止性の夜盲を示す。夜盲以外の症状はなく、視力、視野、色覚は正常であることがほとんどである。しかし、長期に経過をみると RP と同様の網膜変性を認める例もある。フラッシュ ERG では陰性 b 波を示し、長時間の暗順応により振幅が回復する。長時間の暗順応により上記の特有の眼底所見が消失すること (水尾-中村現象) も診断的意義が高い。遺伝形式は常染色体劣性で、我が国ではアレスチン遺伝子の異常によるものが多い。

5) 先天停止性夜盲

杆体機能が完全に消失している完全型と杆体機能が残存している不全型がある。眼底はともに正常であるため、診断には網膜電図が不可欠であり、フラッシュ ERG ではどちらも陰性 b 波を示す。また、不全型では錐体機能の低下のため、錐体系網膜電図は振幅の低下が認められる。完全型は、常染色体劣性もしくは X 連鎖性遺伝。不完全型は、X 連鎖性遺伝である。

6) 眼底白点症 (白点状眼底)

特徴的な小白点をアーケードから周辺部に無数に認める。夜盲は幼少時より認められるが、通常は進行することがなく、視力や視野検査は正常で色覚異常も認めない。暗順応 ERG は振幅の低下が認められるが、暗順応時間を 2~3 時間に延長すると正常に近い反応を示す。フラッシュ ERG も同様で、陰性 b 波を示していたものがほぼ正常まで増大する。明順応 ERG の反応は通常正常であるが、黄斑変性や錐体ジストロフィを合併する症例が近年報告されており、その場合は明順応 ERG の振幅は低下し、視力低下や中心暗点を生じる。原因遺伝子としては、*RDH5* 遺伝子がほとんどで、遺伝形式は AR がほとんどを占める。前述の白点状網膜症との鑑別が重要となる。

7) 若年網膜分離症

中心窩の車軸状囊胞様変化と周辺部の網膜分離を特徴とするが、分離が消失している例もある。フラッシュ ERG では陰性 b 波を示すことが多い。幼少期より視力低下をきたすことが多い。原因遺伝子は *RS1* 遺伝子で、遺伝形式は XL 劣性遺伝である。

2. 後天性網膜変性

鑑別すべき疾患は、色素沈着をきたす網膜疾患全般であり、以下に感染性とその他の続発性の代表的なものを示す。一部の症例では変性が進むと進行した RP との鑑別が困難な場合があるが、診断には十分な病歴の聴取、眼底所見の左右差、網膜電図の変化などがポイントとなる。

1) 感染性網膜変性

①風疹

先天性風疹の眼合併症のなかでは網膜炎の頻度が一番高く、色素沈着の状態は多岐にわたる²⁸⁾。特に難聴を伴う症例では Usher 症候群との鑑別が重要となる。

②梅毒

先天性ないし後天性梅毒に伴って発症し、先天性梅毒では実質性角膜炎を伴うことが多い。色素沈着をきたす網膜炎は網脈絡膜瘢痕に伴うことが多いが、骨小体様色素沈着は比較的まれである。

③その他の感染症

トキソプラズマやヘルペス感染で色素沈着をきたす網膜炎が認められることがある。

2) その他の続発性網膜変性

①悪性腫瘍随伴網膜症

腫瘍によって産生された自己抗体が網膜を障害し、視機能障害をきたすものを悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR)²⁹⁾ という。比較的まれな疾患であるが、眼科での診断が全身の診断のきっかけとなることもあり知識をもっていることが重要と考えられる。肺癌、特に小細胞肺癌が最も多く³⁰⁾、癌細胞と網膜の共通特異抗原に対する抗リカバリン抗体などの自己抗体が網膜の視細胞を傷害することで生じると考えられている^{31), 32)}。おそらく杆体と錐体が同時に障害されるため、急激に進行する夜盲、羞明、視力低下、視野狭窄を来すことが多いが、眼底所見は比較的軽微な色素異常が広範囲に認められる程度である。他に、悪性黒色腫に合併する悪性黒色腫随伴網膜症 (melanoma-associated retinopathy: MAR) や、自己抗体を産生する悪性病変を伴わない自己免疫性網膜症 (autoimmune retinopathy: AIR) も類縁疾患である。

②薬剤性網膜変性

色素沈着と伴う網膜変性をきたす薬物としては抗マラリア薬のクロロキン³³⁾がある。

海外では、その誘導体であるヒドロキシクロロキンとともに関節リウマチや全身性エリスマトーシスの治療として用いられている³⁴⁾。日本国内では、1955 年頃から製造販売されたクロロキン製剤による網膜症の発生あり、1974 年以降クロロキンの製造販売は中止となっていた。2015 年になり、ヒドロキシクロロキンが全身性エリテマトーデスおよび皮膚エリテマトーデス治療薬としての承認を得て国内で販売されている。

クロルプロマジンなどの一部のフェノチアジン系の抗精神病薬を高容量で長期間摂取すると色素沈着を伴う網膜炎が発症する可能性がある³⁵⁾。

③外傷性網膜変性

外傷により色素上皮が障害され、その部分からメラニン色素が網膜内に侵入し血管周囲に集積し骨小体様色素沈着をする³⁶⁾。通常は片眼性であることで鑑別される。自然治癒した網膜剥離でも同様の変化を示すことがある。

VI. 治療

1. 内服治療

RPには確立した治療法がないため、「進行を遅らせる」ための治療法としてのサプリメントや内服薬が使用されることがある。以下に臨床にて使用されている一部のサプリメントや内服薬を示した。どれも効果に関しては明確な結論には至っておらず、内服や摂取のメリットと（精神的なものや生活への影響を含めた）デメリットを患者と十分に相談した上で使用されるのが望ましいと考えられる。

1) アダプチノール

アダプチノール[®]（ヘレニエン）はカロテノイドの一種であり、その構造の基本はビタミンAの2量体で、その両端にエステル結合を有している。アダプチノールはロドプシンの再生に関与し暗順応が改善すると1950年代にStudnitzらにより報告され³⁷⁾、保険適応となった。日本では比較的広く使用された歴史があるが、進行の抑制効果などは現在まで十分に解明されていない。化学構造からルテインと同様の効果を持つと推定される。

2) 循環改善薬

カルジノゲナーゼは臍由来の蛋白質分解酵素で、カリクレインとも呼ばれる。血中でブラジキニンを遊離させることで血管が拡張し、網膜循環が改善するとされている。

3) ビタミン剤

① ビタミンA

ビタミンAの誘導体であるcis-レチナールは視覚に不可欠であり、視物質cis-レチナールがtrans-レチナールへと光異性化することが視覚の初現象である。ビタミンAの内服

（15000U/日）を年単位で継続すると、RPで網膜電図の悪化を数パーセント遅らせるという報告³⁸⁾があるため臨床では比較的よく使われているが、視力と視野に関しては改善した報告はなく³⁹⁾、さらなる検討が必要である。長期間に及ぶ過剰摂取では肝機能障害などの副作用が報告⁴⁰⁾されている。また喫煙者では肺癌リスクの増加、妊娠中の過剰摂取では胎児の催奇形性の可能性なども知られているため⁴¹⁾特に注意が必要である。

② ビタミンE

ビタミンEは抗酸化作用に伴い網膜の変性を抑制する可能性があると考えられているが、過剰摂取では変性を進行させるという報告³⁹⁾もある。

2. 合併症の治療

1) 白内障

白内障は、若年から中央の後囊下混濁を認めることが多く、平均発症年齢は 47.5 歳である^{15), 42)}。水晶体混濁が視軸にかかり視機能に影響している場合には、白内障手術を考慮する。OCT で黄斑部にエリプソイドゾーンが連続して認められる場合には、手術後に視機能改善が見込まれるため手術を積極的に考慮する⁴³⁾。Zinn 小帯が脆弱な可能性があるため、手術前に水晶体震盪の有無を必ず確認する¹⁶⁾。また術後に、高率に後発白内障や前囊収縮を来す。その場合には、後発白内障切開術を考慮する。眼内レンズは、青色の短波長光を遮断する着色眼内レンズを用いることが多いが、進行抑制に関するエビデンスはない。

2) 黄斑病変

黄斑部合併症として、黄斑浮腫、黄斑上膜、黄斑円孔が健常者に比べて高い頻度で認められる。黄斑部合併症により中心視力への影響が生じることが大きな問題になるが、早期発見により治療が奏効する症例もあるため、倒像鏡や細隙灯顕微鏡による眼底検査に加え、OCT による評価が有用である。

①黄斑浮腫

頻度は 10-40%と報告されており、黄斑部合併症としては最も頻度が高い⁴⁴⁾。発症のメカニズムについて詳細は不明であるが、炎症などによる網膜血管からの漏出、網膜色素上皮細胞のポンプ作用低下、硝子体の牽引などが要因と考えられている。治療法としては、炭酸脱水素酵素（塩酸ドルゾラミド点眼やアセタゾラミド内服）、ステロイド（デキサメサゾン点眼、トリアムシノロンテノン嚢下投与）、さらには硝子体手術の有用性が報告されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。現時点で第一選択となる治療法について一定の見解は得られていないが、OCT にて治療効果を確認しながら侵襲の少ない治療法から始めていくことを推奨する。

②黄斑上膜

頻度は 1.4-20%と報告されている。硝子体手術の有用性が議論されているが、必ずしも術後成績は良好でなく、現時点で手術適応の明確な基準はない^{48), 49)}。

③黄斑円孔

頻度は 0.5-1%前後と報告されている。根治的治療としては硝子体手術が唯一の治療法であるが⁴⁹⁾、術後成績についての検討はほとんどなく、早期の手術成績の検討が望まれる。

3. ロービジョンケア

疾患に対する根本的な治療でない点の理解を得たうえで、視覚障害に対応するさまざまな手段を活用することを勧める。障害の程度に応じて身体障害者手帳の交付手続きも検討する。実際のケアにあたっては可能であれば、厚生労働省主催視覚障害者用補装具適合判定医師研修会を修了した医師による管理を行う。一般に、低視力には、拡大読書器や拡大鏡（以下、ルーペ）が、読書補助器具として用いられる。拡大読書器は拡大機能や白黒反転機能などを有する。ルーペには、補助のライトなどの搭載されているものもある。近年、タブレット端末の機能を利用する試みも多く行われている。遠方の視力障害を補うために、単眼鏡の使用が勧められる。羞明に対しては、遮光眼鏡の装用を勧める。遮光眼鏡は、可視光のうちの一部の透過を抑制するもので、分光透過率曲線が公表されているものである。

ことが条件となる。視力障害や視野狭窄が進行している場合は、白杖の使用を勧める。白杖を適切に使用することで、安全の確保、歩行に必要な情報の収集、ドライバーや他の歩行者・周囲への注意喚起が得られる。視覚障害の程度に応じて、福祉制度や社会保険制度の情報提供とともに、視覚障害更生施設への紹介相談を行い、就学支援や就業支援と連携したリハビリテーションが必要となる。

4. 遺伝カウンセリング

疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2) 遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育、3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる。臨床遺伝専門医と非医師の認定カウンセラーがその専門としてあたる。同時に遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能について理解したうえで疾患の視覚障害の特性を理解した眼科主治医が、必要に応じて対応をしていくことも望まれる。詳細な家族歴の聴取と確実な臨床診断が得られる場合には、推定される遺伝形式から、再発率の推定などを行い、結婚や生活設計などの相談を行う。

VII. 開発研究中の治療

1. 遺伝子治療

遺伝子治療は、外部より導入した遺伝子を細胞内で新たに発現させることにより治療効果を得る方法の総称であり、当初は病気の原因となる遺伝子を正常な遺伝子に置き換える（組換える）という遺伝子異常により発症する病気に対する理想的な治療法として研究が始められた。生体内で遺伝子を組換えることは技術的に困難なため、現在適応されている方法としては、遺伝子異常を有する細胞に単に正常遺伝子を補充するという方法、もしくは遺伝子を用いて病態をコントロールするという方法となっている。前者の方法としては、網膜色素変性の類縁疾患である Leber 先天盲のうち、*RPE65* 遺伝子異常を持つ患者に対して、2007 年 2 月より英国のグループによって、また 2007 年 9 月より米国ペンシルバニア大学のグループによって臨床研究が実施されている。遺伝子治療の安全性に加え、治療効果が確認された症例も報告されており、着実に症例が積み重ねられている^{50), 51)}。一方、後者の方法としては、神経栄養因子（毛様体由来神経栄養因子：CNTF、色素上皮由来因子：PEDF など）を遺伝子導入することで、基礎研究の段階ではあるが視細胞死を抑制できることが明らかとなっている⁵²⁾。2013 年 3 月より、九州大学病院で PEDF 遺伝子を用いた視細胞保護遺伝子治療の臨床研究が開始された。また最近では網膜神経節細胞に光を感受する遺伝子（channelrhodopsin-2 など）を遺伝子導入することで、網膜神経節細胞に光を感受する機

能を賦与するという方法も開発されている⁵³⁾。将来の標準治療となることが期待され、遺伝子治療研究は世界中で進められている。

2. 網膜神経保護

RP では、これまでに 80 種類以上の原因遺伝子が特定されているが、原因となる遺伝子変異から視細胞死のひとつであるアポトーシスが生じる経路は、原因遺伝子に依存しにくい網膜色素変性に比較的共通する部分が多く、したがって神経保護治療では、原因遺伝子に依存しない共通の病態であるアポトーシスの抑制が治療の主眼となる。網膜色素変性における神経保護治療の主眼は、錐体細胞の保護による視機能の救済である。

1) ウノプロストン点眼を用いた臨床試験⁵⁴⁾

イソプロピル・ウノプロストンは、1994 年に本邦で 0.12% 点眼液 (0.12% レスキュラ点眼液) として承認され、眼圧下降作用に加え、網脈絡膜循環改善作用を有し、緑内障を対象に使用されている。BK-channel 活性化作用によりアポトーシスを抑制し、またエンドセリンにより収縮した血管平滑筋を弛緩させることにより網脈絡膜の血流を増加させ、視細胞保護効果を示す⁵⁵⁾。網膜色素変性患者 109 例を対象に行われた第二相臨床試験では、プラセボ、0.15% ウノプロストン点眼 (UF-021) を 1 回 1 滴 (低濃度群) および 1 回 2 滴 (高濃度群) の 3 群間で無作為二重遮蔽試験を行い、ウノプロストン点眼による用量依存性の網膜感度改善効果が確認された⁵⁶⁾。しかし、その後行われた第三相臨床試験では、52 週の経過観察期間において、UF-021 点眼群で主要評価項目であるハンフリー視野の網膜感度の有意な改善が認められたものの、プラセボ群との比較では有意差を認めることは出来なかった。

2) 毛様神経栄養因子 (ciliary neurotrophic factor : CNTF) を用いた臨床試験

CNTF は、ニワトリの毛様神経節細胞から分離された神経栄養因子であり Interleukin-6 ファミリーに属するサイトカインのひとつで、網膜のミュラー細胞やグリア細胞などで発現している⁵⁷⁾。その主な作用のひとつに、神経保護作用があり、これまで 13 種類の遺伝子の異なる網膜色素変性モデル動物でその効果が確認されている。

米国で行われた第一相臨床試験では、網膜色素変性患者を対象として、遺伝子操作により CNTF を安定かつ持続的に産生する細胞を特殊なカプセルに封入し、経強膜的に眼内に 6 か月間埋植し、10 例中 3 例で視力の改善が確認された⁵⁸⁾。その後行われた第二相臨床試験では、網膜色素変性の初期、晩期の病期の患者ごとに、それぞれ CNTF 低用量群と高用量群のグループに分けてカプセルを眼内に 12 か月間埋植し、視力および網膜感度を評価した。12 か月の時点で、低用量群では網膜感度の低下を認めなかったが、高用量群では網膜感度の低下を認めた。しかし、カプセルを除去した後は網膜感度の低下はみられなくなった。高用量群では、副作用として縮瞳がみられたものの、網膜剝離、眼内炎、眼圧上昇および脈絡膜新生血管などの重篤な眼合併症はみられなかった⁵⁹⁾。第二相臨床試験の結果では、CNTF 治療を受けた眼では視力および錐体細胞密度の維持がみられた。

3) 色素上皮由来因子 (pigment epithelial growth factor : PEDF) を用いた臨床試験

PEDF は、網膜色素上皮から産生される神経栄養因子のひとつであり、網膜変性モデルや光障害モデルなどにおいて、眼内投与による抗アポトーシス作用による神経保護効果が証明されている⁵²⁾。網膜色素上皮から産生される PEDF により視細胞保護を期待する治療法であり、2013 年から、九州大学で網膜色素変性患者を対象として、PEDF 遺伝子をサル由来のレンチウイルスベクターに組み込んで網膜下に投与する臨床試験が進行中である。

4) ニルバジピン

ニルバジピンは、カルシウム拮抗薬であり、主に内科領域で高血圧症の治療に用いられている。アポトーシスの初期段階には細胞内のカルシウム濃度が高まり、その結果としてアポトーシスが引き起こされ、ニルバジピンは細胞内のカルシウム濃度を抑えることにより視細胞保護を示す。ニルバジピンによる網膜変性モデルマウスにおける病気の進行抑制の報告⁶⁰⁾されており、国内での臨床試験が行われている⁶¹⁾。

3. 人工網膜

人工網膜は、「体外装置」と「体内装置」から構成され、体外装置は体外に設置する装置であり、小型 TV カメラと処理回路と一次コイルを搭載している。一方、体内装置は体内に設置する装置であり、二次コイル刺激回路と多極電極を搭載している⁶²⁾。TV カメラと処理回路により外界の画像を取得・処理した後、一次コイルを使って体内装置に画像データを送信し、そのデータをもとに、二次コイル刺激回路で刺激電流が作られ、網膜近傍に設置された多極電極を介して網膜を電気刺激する仕組みである⁶³⁾。

多極電極の設置部位によりいくつかの種類に分けられ、米国のグループは、網膜上に多極電極を設置して電気刺激を行う方式「網膜上刺激方式」⁶⁴⁾を、ドイツのグループは、網膜下に多極電極を設置して電気刺激を行う方式「網膜下刺激方式」⁶⁵⁾を用いている。ドイツのグループでは、外部小型カメラにより取得した映像を電気信号に変換し網膜を電気刺激する従来のシステムとは異なり、光を受容すると電気信号に変換されるフォトダイオードを網膜下に埋め込み網膜を電気刺激するため、体外装置としての外部小型 TV カメラは不要である。我が国では、大阪大学を中心として、脈絡膜と強膜の間に多極電極を設置して電気刺激を行う方式「脈絡膜上経網膜刺激方式」を用いている^{66), 67)}。現在、大阪大学では、手動弁以下の重症網膜色素変性患者を対象とした 49 極の多極電極を有する人工網膜装置を埋植する臨床試験が行われている。人工網膜が機能するためには、網膜神経節細胞が残存・機能し、視覚中枢側も正常に機能していることが必須であり、網膜色素変性ではこれらを満たすために良い適応と考えられている。

米国の人工網膜“Argus II”やドイツの“ α -IMS”は、すでに医療機器として承認を得て、網膜色素変性患者への埋植が行われている。どちらのグループも眼内に多極電極を設置するために、重篤な眼合併症として電極埋植手術後に眼内炎、低眼圧や網膜剥離の報告などがみられたが、これに対して我が国の STS 方式では、眼内に多極電極を設置しないために

重篤な有害事象が起こりにくく、安全面では優れていると考えられ、今後の臨床応用が期待される。

4. 網膜再生治療

細胞移植により、失われた視細胞を補充することにより視機能を取り戻させようとするのが網膜色素変性における再生治療である。ほぼ失明状態にまで進行した網膜色素変性の患者に対して、提供眼の網膜あるいは胎児の網膜を患者の網膜下へ移植する、網膜移植が海外では報告されている⁶⁸⁻⁷³⁾が、一部の症例では視力の改善が得られたという報告もあるものの、多くは移植片が視機能を回復できたかどうかは明らかでなかったとしている。一方、神経や網膜の幹細胞、あるいは胚性幹(ES)細胞や人工多能性幹(iPS)細胞から分化させた視細胞を移植することも研究されているが、現状では動物実験の段階であり、臨床応用には至っていない。

5. 網膜保護治療

細胞移植により、視細胞や網膜色素上皮の変性を抑制しようとする治療が行われ始めている^{74), 75)}。移植細胞が分泌する各種栄養因子(成長因子)による保護効果を期待しての治療である。具体的には脳由来神経幹細胞や臍帯組織由来細胞を変性網膜の網膜下に移植することによる視力の向上や変性の進行抑制を検証するために海外で萎縮型加齢黄斑変性やRPを対称として治験が行われている。

文献

- 1) <https://sph.uth.edu/Retnet/>
- 2) Hayakawa M, Matsumura M, Ohba N, Matsui M, Fujiki K, Kanai A et al : A multicenter study of typical retinitis pigmentosa in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 37 : 156-164, 1993
- 3) Hayakawa M, Fujiki K, Kanai A, Matsumura M, Honda Y, Sakaue H et al : Multicenter genetic study of retinitis pigmentosa in Japan: I. Genetic heterogeneity in typical retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 1-6, 1997.
- 4) Iwanami M., Oshikawa M., Nishida T., Nakadomari S., Kato S. High prevalence of mutations in the EYS gene in japanese patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1033-1040, 2012
- 5) Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiramami Y, Nakanishi H et al: Two novel mutations in the EYS gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. *PLoS One* 7: e31036, 2012
- 6) Seyedahmadi BJ, Rivolta C, Keene JA, Berson EL, Dryja TP : Comprehensive screening of the USH2A gene in Usher syndrome type II and non-syndromic recessive retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 79:167-173, 2004.
- 7) Sung CH, Davenport CM, Hennessey JC, Maumenee IH, Jacobson SG, HeckenlivelyJR, et al: Rhodopsin mutations in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:6481-5, 1991.
- 8) Oishi M, Oishi A, Gotoh N, Ogino K, Higasa K, Iida K et al : Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 7369-7375, 2014
- 9) Arai, Y., Maeda, A., Hiramami, Y., Ishigami, C., Kosugi, S., Mandai, M., et al. Retinitis Pigmentosa with EYS Mutations Is the Most Prevalent Inherited Retinal Dystrophy in Japanese Populations. *J Ophthalmol.* 2015: 819760. doi:10.1155/2015/819760, 2015
- 1 0) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3146>
- 1 1) Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G. Test-Retest: Within-Visit Variability of Goldmann Visual Fields in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 8042-8046, 2011
- 1 2) Abe K, Iijima H, Hirakawa H, Tsukahara Y, Toda Y : Visual acuity and 10 degrees automated static perimetry in eyes with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 46:581-585, 2002.
- 1 3) Iijima H: Correlation between visual sensitivity loss and years affected for

- eyes with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 56:224-229, 2012.
- 1 4) Ko YC, Liu CJ, Hwang DK, Chen TJ, Liu CJ: Increased risk of acute angle closure in retinitis pigmentosa: a population-based case-control study. *PLoS One* e107660, doi: 10.1371/journal.pone.0107660 2014
 - 1 5) Bastek JV, Heckenlively JR, Straatsma: Cataract surgery in retinitis pigmentosa patients. *BR Ophthalmology*89:880-4,1982
 - 1 6) Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY: Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 156:82-88,2013
 - 1 7) Murakami Y, Yoshida N, Ikeda Y, Nakatake S, Fujiwara K, Notomi S, et al: Relationship between aqueous flare and visual function in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 159:958-63,2015
 - 1 8) Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG : The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 101-108, 2011
 - 1 9) Apushkin MA, Fishman GA, Alexander KR, Shahidi M: Retinal thickness and visual thresholds measured in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 27 : 349-357, 2007
 - 2 0) Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S: Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 128 : 185-191, 1999
 - 2 1) Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ: The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 92 : 1065-1068, 2008
 - 2 2) Spaide RF, Curcio CA: Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 31 : 1609-1619, 2011
 - 2 3) Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, Sugawara T, Yamamoto S : Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol* 38:597-604, 2010.
 - 2 4) <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
 - 2 5) http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1115_01.pdf
 - 2 6) Jin ZB, Mandai M, Yokota T, Higuchi K, Ohmori K, Ohtsuki F et al: Identifying Pathogenic Genetic Background of Simplex or Multiplex Retinitis Pigmentosa Patients: A Large-Scale Mutation Screening Study. *J Med Genet* 45: 465-472, 2008

- 2 7) Zhao Y, Hosono K, Suto K, Ishigami C, Arai Y, Hikoya A et al: The first USH2A mutation analysis of Japanese autosomal recessive retinitis pigmentosa patients: a totally different mutation profile with the lack of frequent mutations found in Caucasian patients. J Hum Genet 59: 521-528, 2014
- 2 8) Menne K: Congenital rubella retinopathy a progressive disease. Klin Monbl Augenheilkd 189: 326-329, 1986
- 2 9) Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL: Cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 105 : 372-375, 1987
- 3 0) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, Hoyt WF: Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. Am J Ophthalmol 81: 606-613, 1976
- 3 1) Polans AS, Buczyłko J, Crabb J, Palczewski K: A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. J Cell Biol 112: 981-989, 1991
- 3 2) Bazhin AV, Schadendorf D, Philippov PP, Eichmüller SB: Recoverin as a cancer-retina antigen. Cancer Immunol Immunother 56: 110-116, 2007
- 3 3) Krill AE, Potts AM, Johanson CE: Chloroquine retinopathy. Investigation of discrepancy between dark adaptation and electroretinographic findings in advanced stages. Am J Ophthalmol 71 : 530-543, 1971
- 3 4) Tsang AC, Ahmadi Pirshahid S, Virgili G, Gottlieb CC, Hamilton J, Coupland SG: Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: a systematic review evaluating the multifocal electroretinogram as a screening test. Ophthalmology 122: 1239-1251, 2015.
- 3 5) Mathalone MB: Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. Br J Ophthalmol 51: 86-93, 1967
- 3 6) Bastek JV, Foos RY, Heckenlively J: Traumatic pigmentary retinopathy. Am J Ophthalmol 92: 621-624, 1981
- 3 7) Studnitz GV: Increase of the dark adaptation by helenium and vitamin A emulsions. Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol 154: 137-41, 1953
- 3 8) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 111 : 761-72, 1993
- 3 9) Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P: Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;12:CD008428.
- 4 0) Farhangi MA, Keshavarz SA, Eshraghian M, Ostadrahimi A, Saboor-Yaraghi AA: Vitamin A supplementation, serum lipids, liver enzymes and C-reactive protein

concentrations in obese women of reproductive age. *Ann Clin Biochem* 50:25-30, 2013

- 4 1) Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837-41, 1985
- 4 2) Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ: Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 85:936-938, 2001
- 4 3) Nakamura Y, Mitamura Y, Hagiwara A, Kumagai K, Miura G, Sugawara T, et al : Relationship between retinal microstructures and visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 99:508-511, 2015.
- 4 4) Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kojima H, Nakamura H, Kurimoto M, Yoshimura N. Photoreceptor integrity and visual acuity in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 23: 1411-146, 2009
- 4 5) Liew G, Moore AT, Webster AR, Michaelides M. Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56:1531-1536, 2015
- 4 6) Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Hisatomi T, Enaida H, Ishibashi T. : Therapeutic effect of prolonged treatment with topical dorzolamide for cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 97:1187-1191, 2013.
- 4 7) García-Arumí J, Martínez V, Sararols L, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2003 110:1164-1149, 2003
- 4 8) Ikeda Y, Yoshida N, Murakami Y, Nakatake S, Notomi S, Hisatomi T, Enaida H, Ishibashi T. Long-term Surgical Outcomes of Epiretinal Membrane in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep* 5: 13078. 2015. doi:10.1038/srep13078.
- 4 9) Hagiwara A1, Yamamoto S, Ogata K, Sugawara T, Hiramatsu A, Shibata M, Mitamura Y: Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol* 89:e122-125. 2011. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01866.x
- 5 0) Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 372: 1887-1897, 2015.
- 5 1) Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, Hauswirth WW. Improvement and Decline in Vision with Gene Therapy in Childhood Blindness. *N Engl J Med* 372:1920-1926, 2015.

- 5 2) Ikeda Y, Goto Y, Yonemitsu Y, Miyazaki M, Sakamoto T, Ishibashi T, et al :
Simian immunodeficiency virus-based lentivirus vector for retinal gene
transfer: a potential safety study in adult rats. *Gene Ther* 10:1161-1169,
2003.
- 5 3) Tomita H, Sugano E, Isago H, Hiroi T, Wang Z, Ohta E, Tamai M. Channelrhodopsin-2
gene transduced into retinal ganglion cells restores functional vision in
genetically blind rats. *Exp Eye Res* 90:429-36, 2010
- 5 4) 中村洋介, 山本修一 : 網膜疾患に対する点眼治療の可能性. *日本の眼科* 85: 32-33,
2014
- 5 5) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Chakrabanti J, Ueno R, et al : Cellular
and molecular effects of unoprostone as a BK channel activator. *Biochip Biophys
Acta* 1768:1083-1092, 2007
- 5 6) Yamamoto S, Sugawara T, Murakami A, Nakazawa M, Nao-i N, Machida S, et
al : Topical isopropyl unoprostone for retinitis pigmentosa: microperimetric
results of the phase 2 clinical study. *Ophthalmology and Therapy* 1:5, 2012.
- 5 7) 竹内候雄, 中澤 満 : 眼科医にもわかる生理活性物質と眼疾患の基本 C N T F. *臨
床眼科* 65:276-278, 2011
- 5 8) Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJ, Fullmer KR, et al :
Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I
trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl
Acad Sci USA* 103:3896-3901, 2006.
- 5 9) Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, Jaffe GJ, Tao W; Ciliary Neurotrophic Factor
Retinitis Pigmentosa Study Groups : Randomized trial of ciliary neurotrophic
factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis
pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 156:283-292, 2013.
- 6 0) Frasson M, Sahel JA, Fabre M, Simonutli M, Dreyfus H, Picaud S, et al : Retinitis
pigmentosa: rod photoreceptor redcue by a calcium-channel blocker in the rd
mouse. *Nat Med* 5:1183-1187, 1999.
- 6 1) Nakazawa M, Ohguro H, Takeuchi K, Miyagawa Y, Ito T, Metoki T. Effect of
nilvadipine on central visual field in retinitis pigmentosa: a 30-month
clinical trial. *Ophthalmologica* 225:120-126, 2011.
- 6 2) 神田寛行, 不二門 尚. 人工網膜による視覚再生 : *日本の眼科* 82:1612-1615, 2011.
- 6 3) 神田寛行, 不二門 尚. 人工網膜 : *医学のあゆみ* 236:150-151, 2011
- 6 4) Humayun MS, de juan E Jr, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH :
Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans.
Arch Ophthalmol 114:40-46, 1996.