

家族性滲出性硝子体網膜症の診療の手引きの作成

研究分担者 国立成育医療センター 眼科医長・視覚科学研究室長 東 範行

研究要旨：家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は、網膜血管形成不全を基盤とする遺伝性の網膜硝子体異常である。病像は、無血管領域と網膜血管先端部異常から、牽引網膜、網膜ひだ、網膜全剥離まで多彩である。家族性で原因遺伝子が多くみついているが、孤発例も多い。再燃や晩期合併症が起こるため、長期にわたって定期検査が必要である。本疾患の診断と治療に資する手引きを作成した。

A. 研究目的

家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）は、網膜血管形成不全を基盤とする遺伝性の網膜硝子体異常である。病像は、無血管領域と網膜血管先端部異常から、牽引網膜、網膜ひだ、網膜全剥離まで多彩である。家族性で原因遺伝子が多くみついているが、孤発例も多い。孤発例が多い一方で、原因遺伝子が多くみつかることによって疾患概念に他疾患との重複も示唆され、やや混乱がみられる。また、名称にある滲出が必ずしも伴うとは限らない。再燃や晩期合併症が起こるため、長期にわたって定期検査が必要である。当該年度は、本疾患の診断と治療に資する手引きを作成した。

B. 方法

FEVRに関して、過去の文献および多数の自験例を含めて、診療の手引きを作成した。日本網膜硝子体学会および日本眼科学会で内容を検討の上、日本眼科学会雑誌に投稿した。

C. 結果

この手引きは、11の図と40の文献を掲載し、以下の項目で構成されている。

- I はじめに
- II 疾患概念
- III 歴史
- IV 病像
- V 原因遺伝子
- VI その他の原因と鑑別

- VII 診断のための検査法
- VIII これまでに提唱された分類と診断基準
- IX 診断の基準
- X 重症化の程度
- X I 治療
- X II 定期検査
- X III 遺伝相談
- X IV 終わりに

D. 考案

FEVR はいまだその病名が用いられているものの、先天網膜血管形成異常ないしは遺伝性網膜血管形成異常とも呼ばれるものである。家族内だけでなく、罹患者の左右眼でも病像が多彩であることが特徴である。軽微なものも多く、網膜周辺部変性を見た場合は網膜血管成長不全の有無を、また片眼に網膜血管の成長不全や牽引、網膜ひだを見た場合は僚眼や家族の検査を、常に心掛けなければならない。

FEVR の原因遺伝子が幾つも明らかにされているが、今後さらに多く発見されると思われる。孤発性が多く、現時点では家族性・遺伝性の証明が難しいことが多いが、将来に遺伝子検索の方法が発展すれば、診断基準の必須項目となる。

FEVR は再燃や晩期合併症が起こるため、鎮静化した停止性疾患とは考えず、定期検査が必要である。

その点から、本手引きは FEVR の診療に対して有用な道標になると考えられる。現在は日本眼科学会雑誌に投稿中で、2017 年 6 月号に掲載される予定である。

ただし、この診療の手引きでは一般的な診断・治療を記載してあるが、個々の病像は様々であり、治療の適否は専門医の判断に委ねるべきである。

E. 結論

家族性滲出性硝子体網膜症の診療の手引きを作成した。日本網膜硝子体学会と日本眼科学会で検討し、日本眼科学会雑誌に投稿した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype-Phenotype Correlation of the PAX6 Gene Mutations in Aniridia. Human Genome Variation, 2016;3:15052.

2. Sarafino M, Trivedi RH, Levin AV, Wilson ME, Nucci P, Lambert SR, Nischal KK, Plager DA, Bremond-Gignac D, Kekunnaya R, Nishina S, Tehrani NN, Ventura MC. Use of the Delphi process in paediatric cataract management. *British Journal of Ophthalmology*, 2016; 100:611-615.
3. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. The role of vitreoretinal traction in the pathogenesis of maculopathy associated with optic disc pits. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 254:1859-1860.
4. Tanaka T, Yokoi T, Tamalu F, Watanabe S, Nishina S, Azuma N. Generation of retinal ganglion cells with functional axons from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016;57:3348-3359.
5. Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Ui M, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Documenta Ophthalmologica*. 2016; 133:145-149.
6. Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 2016 Jun 23:1-10. [Epub ahead of print]
7. Katagiri S, Yokoi T, Mikami M, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 254:2197-2201.
8. Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, Azuma N. Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Scientific Reports*. 2016 Jul 26;6:30523.
9. Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical outcomes of strabismus with microphthalmia. Update on Strabismology, Proceeding of the XIIth meeting of the International Strabismological Association in Kyoto, Japan, Dec. 1-4. 2014, 2016; 619-623,
10. Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 2016 [Epub ahead of print]
11. Okamoto-Uchida Y, Yu R, Miyamura N, Arima N, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Yoshida S, Hosoya T, Nawa M, Kasama T, Asaoka Y, Alois RW, Elling U, Penninger JM, Nishina S, Azuma N, Nishina H. The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. *Scientific Reports* 2016;6:37697.
12. Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face

- optical coherence tomography. *Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
13. Gocho K, Akeo K, Itoh N, Kameya S, Hayashi T, Katagiri S, Gekka T, Ohkura Y, Tsuneoka H, Takahashi. High-Resolution adaptive optics retinal image analysis at early stage central areolar choroidal dystrophy with PRPH2 mutation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47, 1115-1126.
 14. Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Scientific Reports* 2016 in press.
 15. Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, in press
 16. Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Outer retinal deformity detected by optical coherence tomography in eyes with foveal hypoplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(11):2197-2201.
 17. Nakayama Y, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Successful scleral buckling of late-onset visual decrease in eye with retinal folds. *Doc Ophthalmol* 2016;133(2):145-9.
 18. 東 範行, 白神史雄. 家族性滲出性硝子体網膜症の診療の手引き : 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究. *日眼会誌* 投稿中