

手引き

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

東 範行¹⁾²⁾，白神 史雄¹⁾³⁾

¹⁾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班

²⁾国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室，³⁾岡山大学医歯薬学総合研究科生体機能再生・再建学講座眼科学分野

要 約

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見つかったり、孤発例も多い。再燃や晩

期合併症が起こり得るため、長期にわたって定期検査が必要である。(日眼会誌 121 : 487-497, 2017)

キーワード：家族性滲出性硝子体網膜症，網膜血管形成不全，網膜剥離，診断，治療

Guidance

Guidance of Medical Care for Familial Exudative Vitreoretinopathy : Research on Rare and Intractable Diseases, Health and Labour Sciences Research Grants

Noriyuki Azuma¹⁾²⁾ and Fumio Shiraga¹⁾³⁾

¹⁾Research Group on Rare and Intractable Diseases, Health and Labour Sciences Research Grants

²⁾Department of Ophthalmology and Laboratory for Visual Science, National Center for Child Health and Development

³⁾Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Abstract

Familial exudative vitreoretinopathy is a hereditary insufficiency of retinal vasculature, which manifests a variety of vitreoretinal abnormalities, including nonvascularized retina, abnormality of retinal vessel growing, dragged retina, retinal folds and total retinal detachment. While causative genes have been identified, cases are often sporadic. Periodic examination is necessary to find recurrence of the disease and late complications, including

rhegmatogenous retinal detachment, cataract and glaucoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 121 : 487-497, 2017.

Key words : Familial exudative vitreoretinopathy, Insufficiency of retinal vasculature, Retinal detachment, Diagnosis, Treatment

I はじめに

家族性滲出性硝子体網膜症 (familial exudative vitreoretinopathy : 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。孤発例が多い一方で、原因遺伝子が多く見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。ここでは、

定型例の診断と治療の手引きを述べる。

II 疾患概念

網膜血管形成不全を基盤とする先天網膜硝子体異常である。病像は未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity : ROP) に類似するが、大部分は満期出生児に発症し酸素投与などの既往がない。

常染色体優性、常染色体劣性あるいは伴性劣性遺伝を

連絡責任者：157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室 東 範行

E-mail : azuma-n@ncchd.go.jp

Corresponding author : Noriyuki Azuma, M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology and Laboratory for Visual Science, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

示し、いくつかの原因遺伝子が見出されているが、さまざまな未知の原因遺伝子があると推測される。家族性でない孤発例も多い。典型例は遺伝性疾患であるが、網膜形成不全は、胎内の低酸素、感染、他の先天異常の合併によっても起こり得るので、鑑別が重要である。

血管形成不全の程度によって、多彩な眼底所見を示す。大部分は疾患の活動期が胎内で終了しているが、出生後も続いている症例もある。また、成長期に再燃することもある。若年者の裂孔原性網膜剝離の基礎疾患となることも多く、定期的な眼底検査が必要である。

Ⅲ 歴 史

1969年にCriswickらは、未熟児の既往がないにもかかわらずROPに類似した病像を持つ家族性の網膜硝子体疾患を報告し、FEVRの名称を提唱した¹⁾。1971年Gowらは本症が進行すると推測して3期に分類するとともに、常染色体優性遺伝であることを明らかにした²⁾。Laquaは蛍光眼底造影によってGowの分類に修正を加えた³⁾。その後、病像の解釈や診断基準について多くの提言があり、我が国では西村ら⁴⁾⁵⁾、宮久保ら⁵⁾⁶⁾、大久保ら⁵⁾⁷⁾の報告がある。

病像で混乱があったのは網膜ひだ(鎌状網膜剝離)の解釈であり、硝子体血管系遺残(persistence of fetal vasculature: PFV)〔旧名:第一次硝子体過形成遺残(persistent hyperplastic primary vitreous: PHPV)〕との鑑別で多くの議論があった⁵⁾⁸⁾⁹⁾。現在は、網膜ひだはROPその他の小児の網膜硝子体増殖病変に伴う非特異的な牽引性網膜剝離と理解され、FEVRは網膜血管の形成不全を、PFVは硝子体血管の遺残を手掛かりに鑑別することができる¹⁰⁾。その後、光干渉断層計¹¹⁾¹²⁾や網膜電図¹³⁾によって病像が詳細に検討されている。

遺伝に関しては、2000年代以降、多くの原因遺伝子が発見されてきた¹⁴⁾。その多くは網膜血管形成に関わるWntシグナル伝達物質の遺伝子であったが^{15)~24)}、最近では他の血管形成や網膜神経節細胞形成に関わる遺伝子の変異が発見されている^{25)~30)}。それに伴い、伴性劣性遺伝のNorrie病とオーバーラップしていることが明らかになった¹⁵⁾¹⁹⁾³¹⁾。従来は、FEVRは全身異常を伴わないとされていたが、合併例も報告されるようになった¹⁵⁾¹⁹⁾²⁷⁾³¹⁾。さらに成熟児に限らず、ROP患児でもFEVRの遺伝子変異が見出されるものがあり、通常ではROPが起こりにくい週数や体重が大きい未熟児での発症やROPの重症化を引き起こすと考えられている^{32)~35)}。

治療に関しては、出生後もなお活動性があるものに対して光凝固や硝子体手術が行われてきたが^{36)~38)}、近年は10代後半まで再燃することが注目され、その治療が検討されている³⁹⁾。また、若年期に裂孔原性網膜剝離を起こすので、その治療に関して多くの報告がある⁴⁰⁾⁴¹⁾。

Ⅳ 病 像

胎内で発病するので初期からの経過を観察することはできないが、ROPとほぼ同等の進行をとると考えられており、病像も類似している。しかし、病勢の進行が緩徐なため、病像は多彩で左右眼の違いも大きい。網膜血管が成長する距離は耳側のほうが長いので、ROP同様に網膜血管形成不全と線維血管増殖は大部分が耳側主体に起こるが、鼻側にもみられることもある。

1. 出生時に癍痕化している場合

1) 網膜周辺部の無血管領域と周辺部変性(図1)

網膜血管成長が途中で止まっており、それより周辺部は無血管領域となり、網膜は菲薄あるいは変性している。耳側真横では網膜血管成長がやや遅れるので、この部位で無血管領域や変性は後方に向けて湾入(wedge)がみられることがある。

2) 網膜血管の走行異常(図1, 図2)

網膜血管成長先端部で多分枝、異常吻合がみられる。

3) 線維血管増殖組織(図2)

有血管領域と無血管領域の境に、癍痕となった線維血管増殖組織が存在する。網膜上の軽度なものから、硝子体腔に立ち上がり、時には水晶体後部にまで達している場合もある。この線維組織の周囲では、硝子体が広く網膜に接着している。

4) 滲出

活動性を示す所見であり、比較的最近まで活動性があった場合は、線維血管増殖組織の周囲に網膜下滲出がみられる。

5) 牽引網膜(図3, 図4)

線維血管増殖組織の収縮によって、網膜が牽引される。牽引は線維血管増殖組織に向かって全方向で起こるので、網膜は周辺部に向かってだけでなく、円周方向に牽引され伸展する。その結果、網膜血管は直線化するとともに、束ねられる方向に移動し、黄斑も線維血管増殖組織の方向に偏位し、乳頭も変形する(牽引乳頭)。

6) 網膜ひだ(図5)

線維血管増殖組織の収縮・牽引が高度であれば、網膜は周辺に向かって強く牽引されるとともに、円周方向に束ねられる。網膜ひだは乳頭から線維血管増殖組織に向かって索状物としてみられるが、網膜が折り畳まれた特殊な牽引性網膜剝離である。

7) 網膜全剝離(図6, 図7)

線維血管増殖組織による収縮・牽引が高度であれば、ROPのstage5のように網膜は全剝離する。線維血管増殖組織がさらに収縮すれば、水晶体を前方に押し出し、前房は消失して角膜混濁が起こる。このような高度な障害が胎内で起これば、小眼球を呈することが多い。

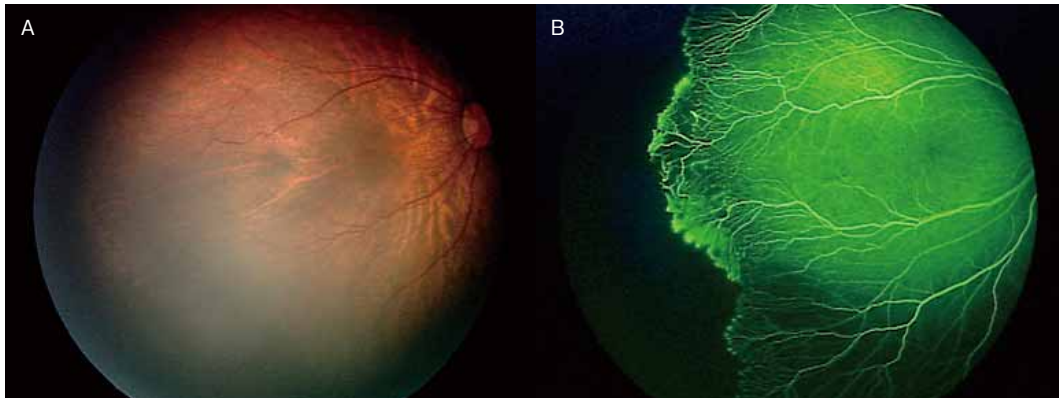


図 1 網膜周辺部の無血管領域と血管先端部の異常.

- A : 網膜血管が周辺部で途絶して無血管領域となり、網膜は広く菲薄、変性している。後極に異常はない。
- B : 蛍光眼底造影では、網膜血管の先端部に多分枝と異常吻合がみられる。

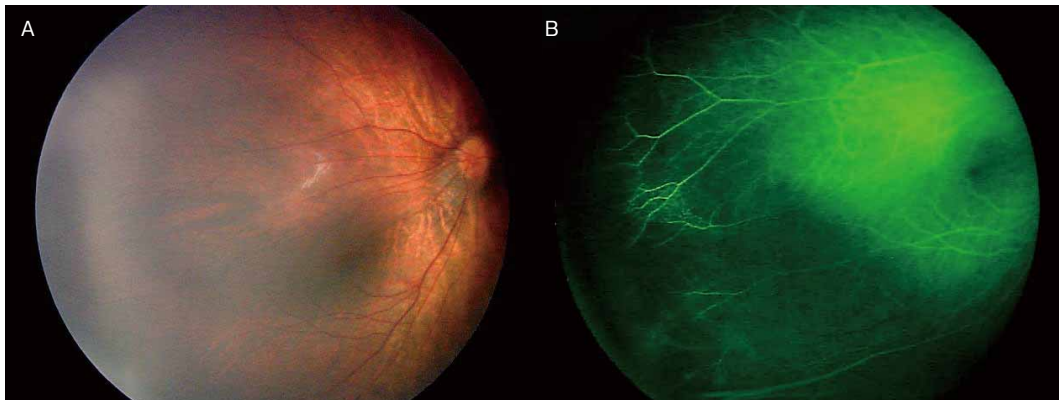


図 2 網膜周辺部の線維血管増殖組織瘢痕.

- A : 網膜周辺部の無血管領域と有血管領域の境に、硝子体腔に向かう線維血管増殖組織の瘢痕がみられる。後極に異常はない。
- B : 蛍光眼底造影では、線維組織からの漏出はなく、網膜血管の先端部に多分枝と異常吻合がみられる。

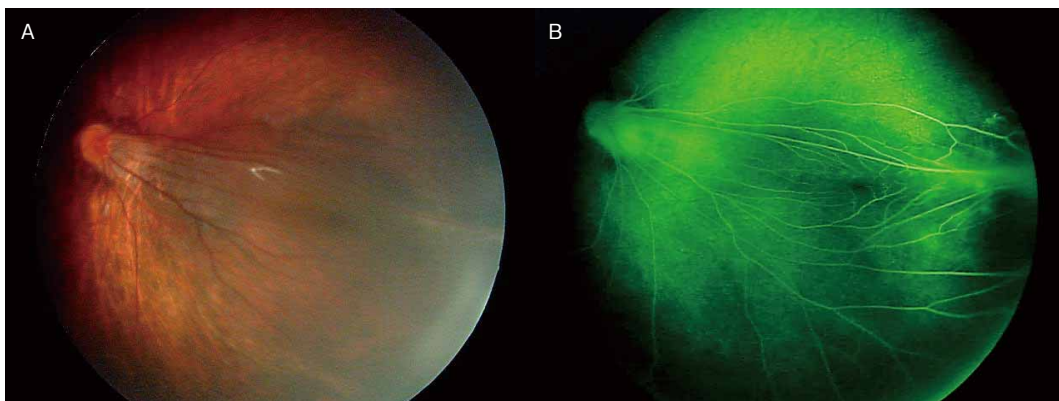


図 3 牽引網膜.

- A : 網膜は周辺部の線維血管増殖組織によって前後方向ならびに円周方向に牽引され、網膜血管は直線化してやや束ねられている。黄斑は周辺部に向かって偏位している。
- B : 蛍光眼底造影では、網膜が血管とともに牽引されていることが分かる。線維血管増殖組織からの色素漏出はない。

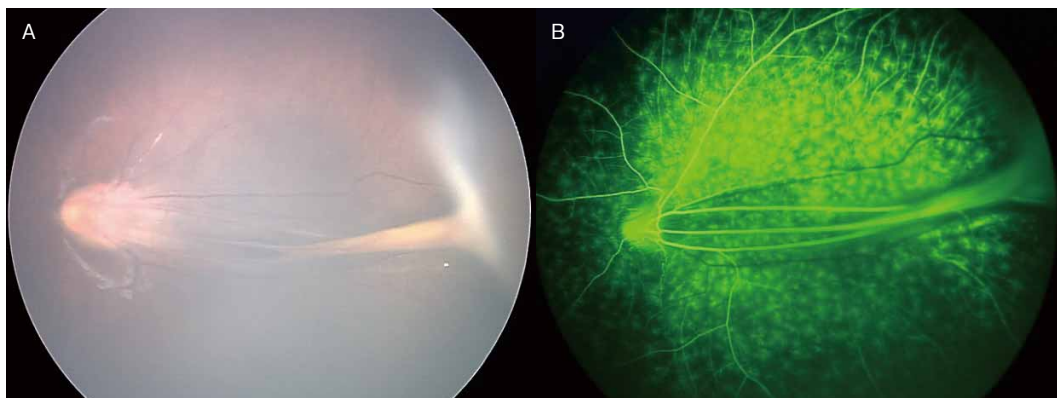


図 4 牽引網膜.

- A : 網膜は周辺部の線維血管増殖組織によって前後方向ならびに円周方向に牽引され、網膜血管は高度に直線化して束ねられている。周辺部に軽微な網膜ひだが形成されている。黄斑は形成されていない。
- B : 蛍光眼底造影では、網膜が血管とともに牽引されていることが分かる。線維血管増殖組織からの色素漏出はない。

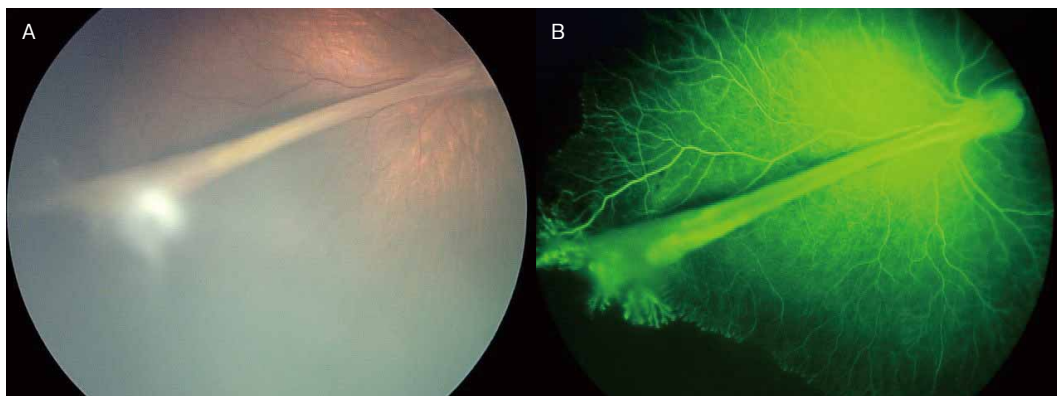


図 5 網膜ひだ.

- A : 網膜は周辺部の線維血管増殖組織によって前後方向ならびに円周方向に高度に牽引され、折り畳まれる。黄斑を含む後極網膜はひだの中に巻き込まれている。
- B : 蛍光眼底造影では、鼻側網膜の血管が耳側まで偏位し、網膜とともに牽引されていることが分かる。線維血管増殖組織からの色素漏出はない。

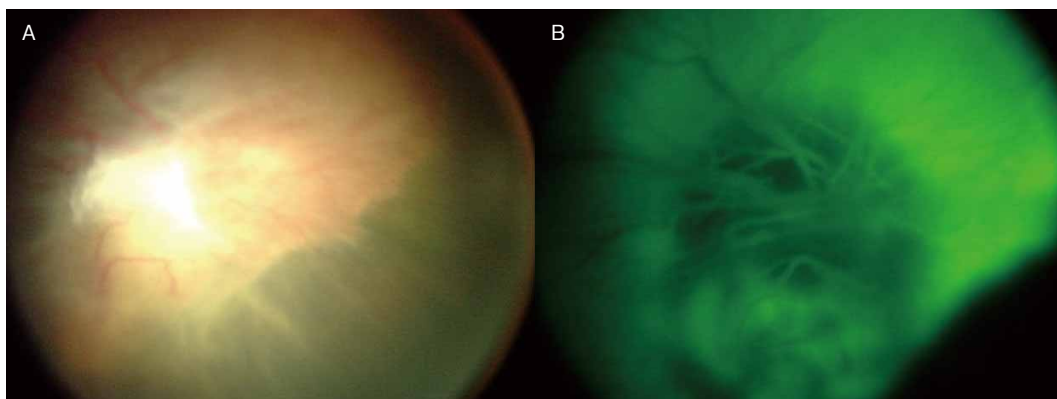


図 6 網膜全剝離.

- A : 網膜は周辺部全周から立ち上がった線維血管増殖組織によって前後に強く牽引されて、全剝離する。後極網膜はこの中に包まれ、線維血管増殖組織と剝離した網膜は水晶体後面にまで達する。
- B : 蛍光眼底造影では、網膜血管の走行から、網膜が高度に折り畳まれていることが分かる。線維血管増殖組織は癆痕化し、蛍光漏出は減弱する。

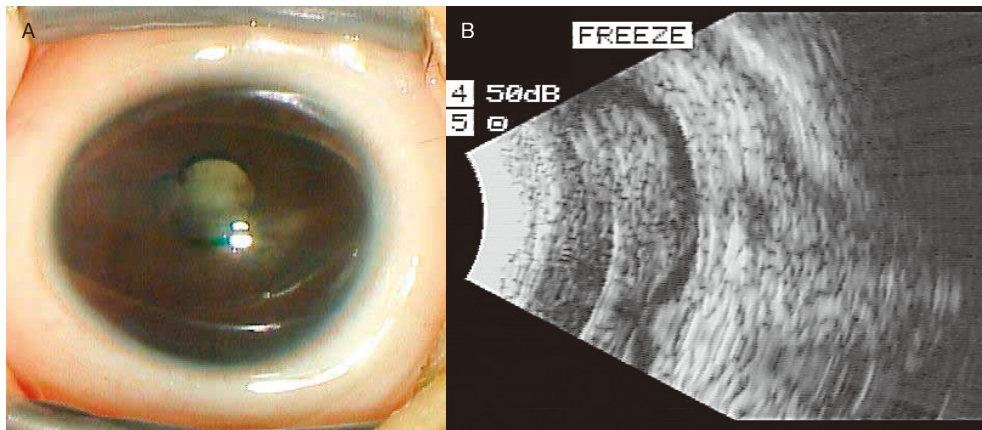


図 7 網膜全剥離・水晶体後部線維血管増殖.

- A：網膜全剥離を前眼部からみれば，水晶体後面に線維血管増殖組織と剥離した網膜が観察される．線維血管増殖組織がさらに収縮すると水晶体を前方に押し出し，前房は消失して角膜が混濁する．
- B：超音波断層検査では，全剥離した網膜と線維血管増殖組織が一塊となって観察される．

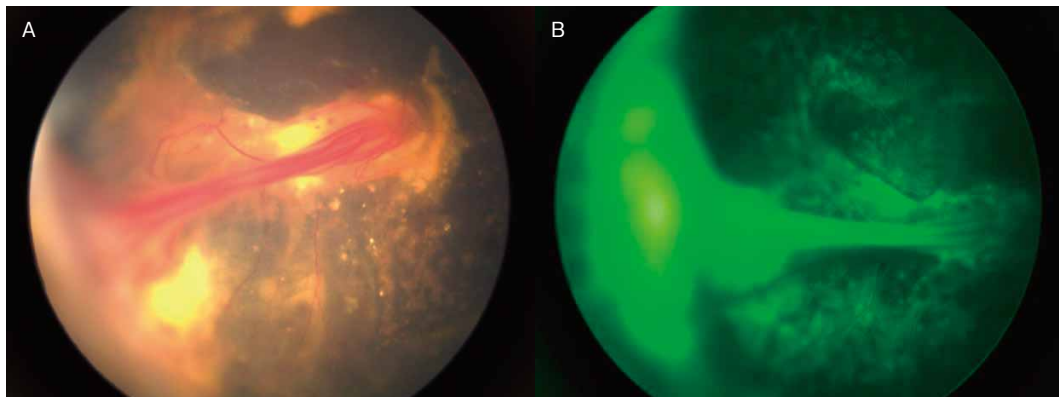


図 8 活動性がある家族性滲出性硝子体網膜症.

- A：線維血管増殖組織の牽引によって網膜ひだが形成されている．網膜血管が拡張し，線維血管増殖組織は新生血管を多く含んで赤色であり，滲出が顕著なことが特徴である．
- B：蛍光眼底造影では，線維血管増殖組織から強い蛍光漏出がみられる．

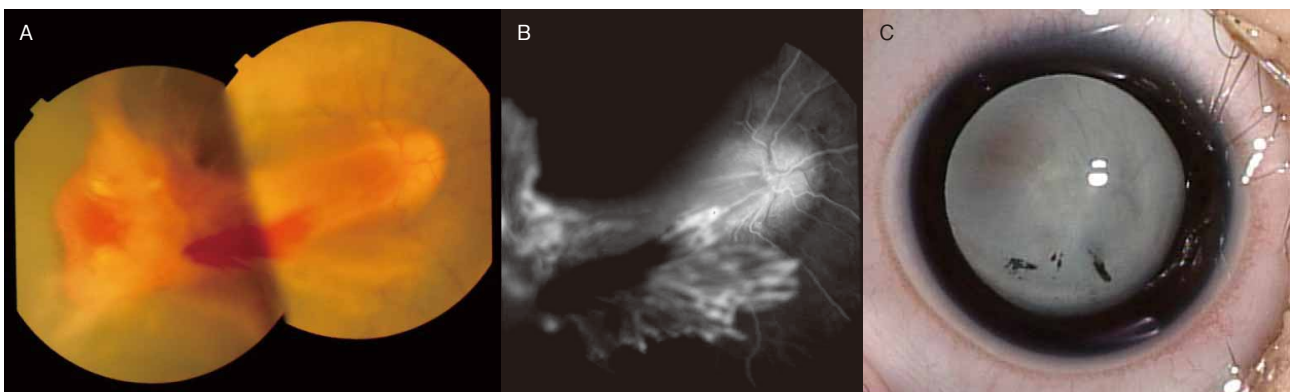


図 9 出生後の家族性滲出性硝子体網膜症の進行.

- A：出生直後も活動性があり，網膜はひだを形成し，線維血管増殖組織によって前後に強く牽引されて，全剥離している．後極網膜はこの中に包まれ，線維血管増殖組織と剥離した網膜は水晶体後面にまで達する．
- B：蛍光眼底造影では，線維血管増殖組織が硝子体腔内に広がっていることが分かる．
- C：6 か月で，網膜全剥離に進行した．

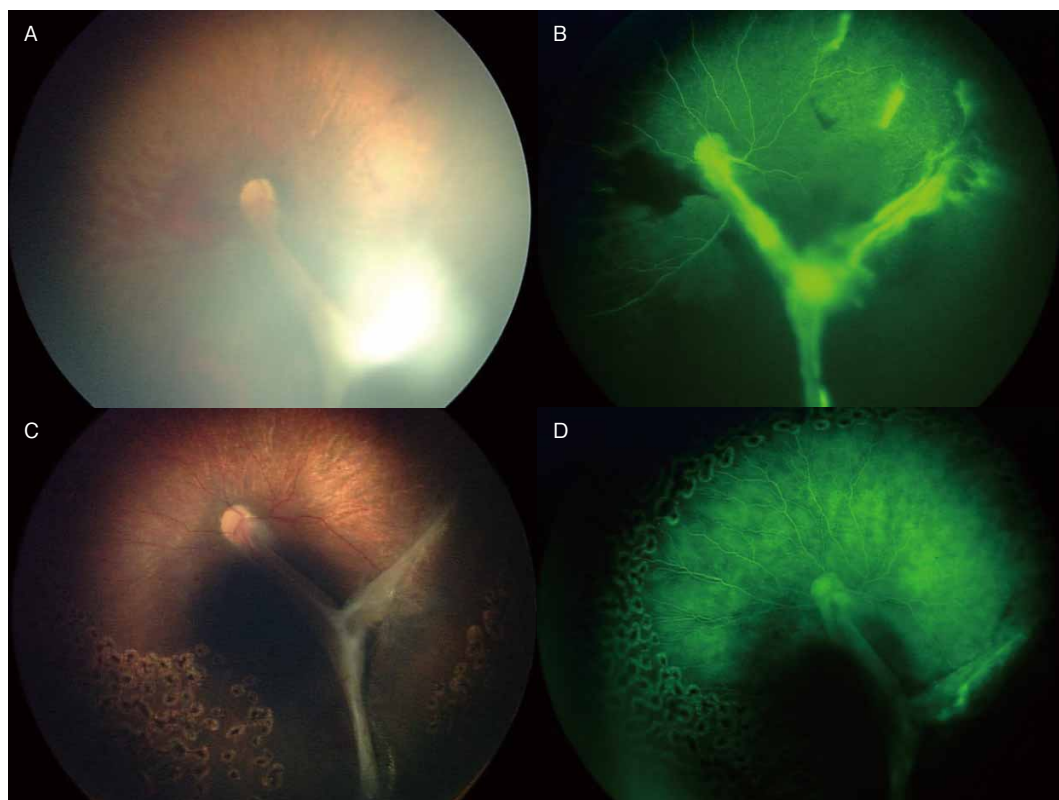


図 10 家族性滲出性硝子体網膜症の再燃。

- A : 8 歳時に再燃し，線維血管増殖組織が硝子体腔内に高く立ち上がり，牽引性網膜剥離が進行した．線維血管増殖組織は白色で，膠原線維主体と思われる．滲出もみられない．
- B : 蛍光眼底造影では，線維血管増殖組織は中等度の漏出を示し，乳幼児ほど血管新生の活動性は高くない．
- C : 硝子体手術と無血管領域への汎網膜光凝固で，網膜ひだは残したものの，鎮静化した．
- D : 術後の蛍光眼底造影では，蛍光漏出は消失した．

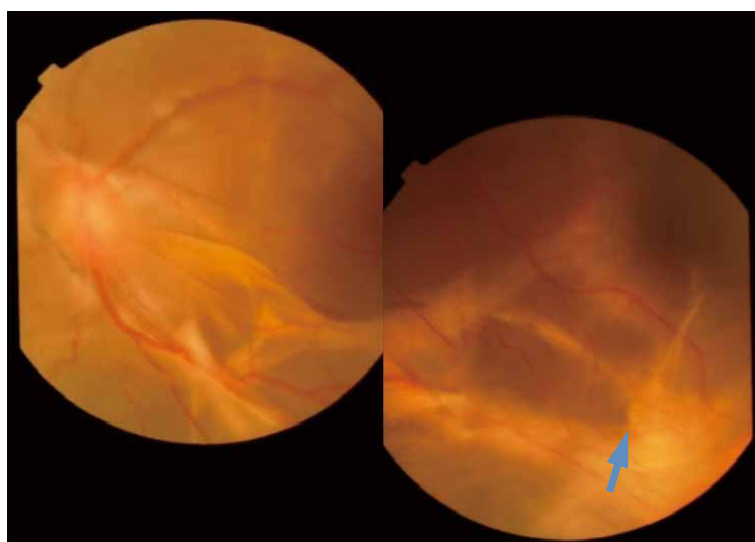


図 11 裂孔原性網膜剥離。

無血管領域や線維血管増殖組織癒痕の麓に裂孔が形成されるが，網膜ひだや線維組織があると，裂孔(矢印)の発見が難しい．

2. 出生時にまだ活動性がある, あるいは再燃の場合 (図 8, 図 9, 図 10)

出生時に ROP 活動期に類似した線維血管増殖がまだ続いていることがある。また ROP と大きく異なる点として, 成長期に再燃することもある。再燃は 10 代後半まで起こり得³⁷⁾, 再燃率は網膜ひだを伴うものだけでも 13% に及ぶ⁹⁾。2 歳前であれば高度に進行し³⁶⁾, 網膜全剝離になることも多い。以下が活動性を示す所見である。

1) 無血管領域と網膜血管の異常

活動性が高ければ, ROP の plus disease のように網膜血管の拡張と蛇行が起こる。

2) 血管成長先端部からの線維血管増殖

一般に, 2 歳前であれば新生血管の成分が多く, それ以降の年齢では結合組織の増殖が主体となる。

3) 網膜硝子体出血

線維血管増殖組織から生じる。

4) 滲出 (図 8)

FEVR の活動性を示す大きな特徴である。線維血管増殖組織から高度な網膜下滲出が広い範囲に及ぶ。再燃の最初の兆候であることも多く, 見逃してはならない。

5) 牽引性網膜剝離の進行 (図 9, 図 10)

増殖の程度に応じて, 網膜が牽引されて黄斑が障害され, 視力低下を来す。2 歳前の高度な増殖では, 網膜全剝離に至ることも多い³⁶⁾。

3. 全身合併症

典型例では全身症状を伴わない。しかし, 遺伝子解析が進むにつれて疾患概念が拡大し, 精神発達遅滞¹⁵⁾¹⁹⁾, リンパ浮腫, 小頭症²⁷⁾, 骨粗鬆症³⁰⁾³¹⁾などを伴う症例が報告されるようになった²⁷⁾。

4. 晩期合併症

若年期に多いが, 成人になっても起こり得る。

1) 白内障

水晶体後面の瘢痕化した線維血管増殖組織は, 晩期にも収縮することがある。これに伴って白内障が生じる。ただし, 水晶体後面の線維組織を白内障と見誤ることもあるので, 注意を要する。

2) 緑内障

水晶体後面の線維血管増殖組織が収縮して水晶体を前方に移動させ, 浅前房となって, 閉塞隅角緑内障を起こす。

3) 網膜硝子体出血

後部硝子体剝離などの硝子体の変化に伴って, 瘢痕化した線維血管増殖組織が牽引され, 網膜硝子体出血を起こす。自然消退するが, 裂孔原性出血との鑑別が必要である。

4) 裂孔原性網膜剝離 (図 11)

FEVR で最も注意すべき合併症で, 若年者の裂孔原性網膜剝離の主要因である。発症頻度は, 網膜ひだを伴うもので 8% に及ぶので⁹⁾, FEVR 全体では 10% を超える

と推測される。無血管領域に萎縮円孔として, あるいは線維血管増殖組織や網膜ひだの麓に裂孔が形成される。成人では, 無血管領域内の変性を赤道部変性と見間違えることが多く, 治療方針が異なるので, 網膜血管形成不全の有無を注意深く観察するべきである。

V 原因遺伝子

これまでに見つかった原因遺伝子の多くは, 血管形成に関わる一連のシグナル伝達経路 Wnt signal pathway に属している (FZD4, LRP5, TSPAN12, NDP, RCBTB1)^{15)~24)}。海外では約 50% でこれらの遺伝子変異が見つかる²⁴⁾。我が国ではそこまで比率は高くなく, 遺伝性を示す症例を解析するか散発例を含むかによって差が生じると思われる。さらに最近では Zink finger 蛋白質 (ZNF408)²⁵⁾²⁶⁾, キネシンモーター蛋白質 (KIF11)²⁷⁾²⁸⁾, 網膜神経節細胞の形成転写因子 (ATOH7)²⁹⁾ の遺伝子で変異が見つかった。網膜血管の形成・成長には膨大な数の遺伝子関わっていると推測され, 今後さらに多くの原因遺伝子が発見されると思われる。

FZD4, LRP5, TSPAN12 はヘテロ接合体変異の常染色体優性とホモ接合体変異の常染色体劣性の両方の遺伝形式を, ZNF408, KIF11 は常染色体優性遺伝形式を示す³⁰⁾。NDP は X 染色体上にあり, その変異は伴性劣性遺伝の形式を示す。

また, 他疾患とのオーバーラップも明らかになっている。NDP は重篤な両眼の先天網膜剝離を起こす Norrie 病の原因遺伝子であり¹⁵⁾¹⁹⁾²⁴⁾, ZNF408 は網膜色素変性症でも²⁶⁾, ATOH7 は視神経や網膜の形成異常, PFV でも⁴⁰⁾, RCBTB1 は Coats 病でも変異が見つかった²⁵⁾。LRP5 では骨密度低下による骨粗鬆症, 偽神経膠腫と重症の FEVR の合併で変異が報告されている³⁰⁾³¹⁾。さらに, ROP の一部の症例で FZD4 や LRP5, NDP の変異が見つかっており, これらは体重が比較的大きく本来 ROP が発症しない未熟児に起こった FEVR あるいは ROP の悪化因子と考えられている^{32)~35)}。

VI その他の原因と鑑別

網膜の血管形成不全は, 遺伝子変異だけによって起こるとは限らない。胎内における虚血や感染症, 視神経形成異常, 先天強度近視などが原因になって, 無血管領域, 周辺部の線維血管増殖, 網膜ひだを形成することがある⁵⁾。

また, 類似の症状を示す疾患との鑑別に留意しなければならない。殊に網膜ひだは PFV や感染瘢痕などによって小児で起こる非特異的な牽引性網膜剝離であるので, 判断に迷うことが多く, 網膜血管形成不全の有無が決め手となる。

Ⅶ 診断のための検査法

以下の1. 眼底検査によってほぼ診断できる。2, 3, 4は参考として行われ必須ではない。

1. 眼底検査

倒像鏡によって、圧迫子を用いて、眼底周辺部を観察する。線維血管増殖痕と網膜血管形成不全が重要な所見である。

2. フルオレセイン蛍光眼底造影

広画角眼底カメラを用いて、網膜血管の形成不全と異常吻合を同定する。線維血管増殖からの色素漏出によって、活動性の有無を判定できる。

3. 家族の眼底検査

FEVRが疑われれば、兄弟および両親の眼底検査を行う。軽微な網膜血管形成不全で視力が良好であれば、それまでに気づかれないことも多い。

4. 遺伝子検査

末梢血でなく、近年は唾液や口腔粘膜の採取でも検出可能であり、target exome解析などを行えば既知の原因遺伝子解析は可能である。しかし、社会保険で賄われるのではなく、一部の施設で研究の一環として行われているので、診断のための検査としては一般的でない。

Ⅷ これまでに提唱された分類と診断基準

1. Gow分類(Laquaによる改訂)³⁾

FEVRが進行性疾患と想定して作成された病期分類。Laquaによって蛍光眼底造影の所見を加えて改訂された。

Stage 1: 網膜周辺部(耳側)の無血管領域、血管走行異常、white with or without pressure、色素異常。視力は良好。蛍光眼底造影で無血管領域、血管瘤、軽度の新生血管。

Stage 2: 線維血管増殖が赤道部と鋸状縁の間に存在し、滲出性変化を伴う。網膜血管や黄斑は牽引され、視力低下や斜視を起こす。

Stage 3: 網膜裂孔、網膜剝離、硝子体膜、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、白内障、角膜混濁を起こす。これらの合併症によって、視力は重篤に低下し、失明に至る。

2. 宮久保の血管型分類⁵⁾⁶⁾

蛍光眼底造影によって、無血管領域の幅と新生血管の有無から3群に分けられる。

単純群: 無血管領域が耳側に限局し、その幅が2乳頭径未満。新生血管はない。

無血管野群: 無血管領域の幅が耳側で2乳頭径以上で、V字型変性(現在のwedge)がみられることが多い。新生血管はない。

増殖群: 新生血管、線維血管膜を特徴とし、高度の牽引性変化が起こる。

3. 大久保の診断基準と病型分類⁵⁾⁷⁾

1) 診断基準

A項: 網膜所見

I) 必須条件

- ① 網膜血管走行異常
- ② 未熟児の既往がない

II) 随伴所見

- ① 網膜周辺部無血管野
- ② 牽引乳頭、黄斑偏位
- ③ 先天鎌状剝離

B項: 家族歴

常染色体優性遺伝

A項のI)必須条件を満たし、II)随伴所見の1つ以上を認めるものをFEVRと診断する。B項で2世代以上の家計調査で家族内罹患者があれば典型例、なければ散发例、調査ができなければ不確定例。

2) 病型分類

I) 活動期 FEVR

II) 瘢痕期 FEVR

- ① 周辺部変性型
- ② 牽引乳頭型
- ③ 鎌状剝離型

4. TreseのStage Clinical Features³⁵⁾

1) Avascular retinal periphery

2) Preretinal neovascularization

① without exudate

② with exudate

3) Macula-sparing retinal detachment

① without exudate

② with exudate

4) Macula-involving retinal detachment

① without exudate

② with exudate

5) Total retinal detachment

Ⅸ 診断の基準

1. 網膜血管の形成不全

FEVRの最も決め手となる所見である。網膜周辺部の無血管領域、網膜血管先端の走行異常(多分枝や異常吻合など)を示す。

随伴所見: 無血管領域の菲薄、変性

有血管領域と無血管領域の境の硝子体癒着

線維血管増殖

網膜硝子体出血

滲出

牽引網膜

網膜ひだ

網膜全剝離(浅前房、前房消失と角膜混濁)

2. 未熟児でなく、酸素投与の既往がない

ただし、ROP を起こさないような在胎週数、体重の大きい未熟児に起こった網膜症が混在している可能性がある。

3. 両眼性

遺伝性疾患であるにもかかわらず、同一変異を持つ家族内はもとより、1 患者の左右眼でも病像(表現型)の違いが大きい。僚眼にごくわずかの血管形成不全しか認められないこともあるので、注意深く観察する必要がある。

逆に、片眼に網膜剥離や網膜ひだ、線維組織を見たら、FEVR を疑って僚眼の精査をする必要がある。

4. 家族性・遺伝性

FEVR が疑われたら、家族の眼底検査を行うべきである。軽症であれば、家系内罹患者であっても、それまで気づかれないことが多い。それでも常染色体優性遺伝でないと、家族性を証明しにくい。何よりも、孤発例が多いことが問題であり、遺伝子解析は、まだ研究レベルで行われており、一般的ではない。家族性・遺伝性は、将来の FEVR 診断においては必須項目になるであろうが、現時点では、その証明は必須ではない。

X 重症化の程度

重症化の推移と程度は、活動期あるいは再燃した場合も含めて、鎮静化した状態で判定する。ROP の瘢痕期分類にほぼ類似するが、左右眼の程度差が大きい。視力予後は、黄斑および後極網膜の障害の程度に相関し、以下の順で軽症から重症となる。

1. 黄斑が存在し、その障害がない、あるいは軽度

1) 周辺部網膜の無血管領域と変性、網膜血管先端部の走行異常だけで、黄斑を含めて後極に異常がない(図 1, 図 2)。視力はほぼ正常。

2) 牽引網膜(網膜血管の直線化)や時には軽微な網膜ひだがあり、黄斑は偏位するも存在する(図 3)。視力は障害されるが、0.1 以上であることが多い。

2. 黄斑が存在しない

1) 高度な牽引網膜(網膜血管の極度の直線化)で、黄斑が存在しない(図 4)。視力は 0.1 より低い。

2) 網膜ひだ形成され、黄斑は網膜ひだの中に巻き込まれている(図 5)。視力は 0.05 未満のことが多い。

3) 網膜全剥離(図 6, 図 7)。光覚がなく、失明状態。

XI 治療

1. 出生時にまだ活動性がある、あるいは再燃の場合

無血管領域に対して汎網膜光凝固を行う。線維血管増殖組織がある場合は、裂孔形成を起こすので、その近傍は避けて行う。硝子体手術は、牽引の除去と血管新生因子の洗浄に有効である。しかし、線維血管増殖組織と網膜の癒着は強いので、除去は難しい。また、緩徐に進行

するため、ROP に比べて硝子体の液化が少ないのが特徴である。

2. 裂孔原性網膜剥離

裂孔は無血管領域内の萎縮円孔あるいは線維血管増殖組織の麓に存在することが多いが、しばしば発見が困難である(図 11)。無血管領域の網膜は菲薄で萎縮円孔が起こり得るので、網膜光凝固・冷凍凝固は広く行うほうがよい。線維血管増殖組織の牽引が関与している場合は、硝子体手術を行う。強膜バックリングを用いることも有効である。

XII 定期検査

再燃および裂孔原性網膜剥離が起こることがあるので、定期的に検査を行う。

1. 再燃に対して

鎮静化している場合でも、再燃が起こり得る。幼少時、殊に 2 歳前に起こる再燃は活動性が高いので、注意を要する。再燃は、10 代後半まで起こる可能性がある³⁹⁾。

2. 裂孔原性網膜剥離や白内障、緑内障に対して

学童期および青年期に起こることが多いが、成人に至っても起こるので、生涯にわたる検査が推奨される。

XIII 遺伝相談

家族性が明らかになるのは多くは常染色体優性遺伝であるが、罹患者はすべて定期検査が必要となる。遺伝子解析では、原因遺伝子の中で FZD4, LRP5, NDP の変異が見つかりやすいが、発見できる頻度はさほど高くない。社会保険で賄われず、一部の施設で研究の一環として行われているに過ぎない。現段階では、診断のための検査としては一般的でなく、遺伝子変異が見つかったも表現型(病像)への影響が多彩なので、予後推測には役立たない。

XIV おわりに

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形成不全の有無を、また片眼に網膜血管の形成不全や牽引、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 の原因遺伝子がいく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推測される。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可能性がある。

FEVR は再燃や晩期合併症が起こり得るため、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。

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、個々の病像はさまざまであり、治療の適否は専門医の判断に委ねるべきである。

平成 26~28 年度に、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)を受け、実施した研究の成果である。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) **Criswick VG, Schepens CL** : Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 68 : 578-594, 1969.
- 2) **Gow J, Oliver GL** : Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view. *Arch Ophthalmol* 86 : 150-155, 1971.
- 3) **Laqua H** : Familial exudative vitreoretinopathy. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 213 : 121-133, 1980.
- 4) **西村みえ子, 山名敏子, 上田佳代** : 家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) の黄斑部耳側病変 その特異性と臨床像. *眼紀* 40 : 697-701, 1989.
- 5) **清水晃幸 (編)** : 家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR). *眼科 MOOK* 48. 金原出版, 東京, 1992.
- 6) **宮久保 寛, 宮久保純子, 得居賢二, 坂本道子** : 家族性滲出性網膜硝子体症での網膜血管と眼底病変との関連. *臨眼* 39 : 71-79, 1985.
- 7) **大久保好子, 大久保 彰, 清水晃幸** : 家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) の網膜硝子体病変とその表現型. *眼臨* 79 : 689-695, 1985.
- 8) **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.
- 9) **Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N** : Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol* 153 : 81-87, 2012.
- 10) **東 範行 (編)** : 小児眼科学. 三輪書店, 東京, 283-285, 302-304, 2015.
- 11) **Yonekawa Y, Thomas BJ, Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr** : Familial exudative vitreoretinopathy : spectral-domain optical coherence tomography of the vitreoretinal interface, retina, and choroid. *Ophthalmology* 122 : 2270-2277, 2015.
- 12) **Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N** : Structure and morphology of radial retinal folds with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 123 : 666-668, 2016.
- 13) **Yaguchi Y, Katagiri S, Fukushima Y, Yokoi T, Nishina S, Kondo M, et al** : Electroretinographic effects of retinal dragging and retinal folds in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Sci Rep* 6 : 30523, 2016.
- 14) <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-exudative-vitreoretinopathy#resources>
- 15) **Ye X, Wang Y, Nathans J** : The Norrin/Frizzled4 signaling pathway in retinal vascular development and disease. *Trends Mol Med* 16 : 417-425, 2010.
- 16) **Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, Sheldahl LC, Zeisler J, Dubé MP, et al** : Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 32 : 326-330, 2002.
- 17) **Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA, 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.
- 18) **Jiao X, Ventruto V, Trese MT, Shastry BS, Hejtmancik JF** : Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in *LRP5*. *Am J Hum Genet* 75 : 878-884, 2004.
- 19) **Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bunday S, Sims K, Breakefield XO, et al** : A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 5 : 180-183, 1993.
- 20) **Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, Rice A, Kondo H, Hayashi K, et al** : Mutations in *TSPAN12* cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 86 : 248-253, 2010.
- 21) **Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A, van Nouhuys CE, Boonstra FN, Blokland EA, et al** : Next-generation sequencing of a 40 Mb linkage interval reveals *TSPAN12* mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 86 : 240-247, 2010.
- 22) **Poulter JA, Davidson AE, Ali M, Gilmour DF, Parry DA, Mintz-Hittner HA, et al** : Recessive mutations in *TSPAN12* cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 2873-2879, 2012.
- 23) **Wu JH, Liu JH, Ko YC, Wang CT, Chung YC, Chu KC, et al** : Haploinsufficiency of *RCBTB1* is associated with Coats disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Hum Mol Genet* 25 : 1637-1647, 2016.
- 24) **Clevers H** : Eyeing up new Wnt pathway players. *Cell* 139 : 227-229, 2009.
- 25) **Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN, et al** : ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 : 9856-9861, 2013.
- 26) **Avila-Fernandez A, Perez-Carro R, Corton M, Lopez-Molina MI, Campello L, Garanto A, et al** : Whole-exome sequencing reveals *ZNF408* as a new gene associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa with vitreal alterations. *Hum Mol Genet* 24 : 4037-4048, 2015.
- 27) **Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, Gaston D, Nightingale M, Mackley MP, et al** : Phenotypic

- overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by *KIF11* mutations. *JAMA Ophthalmol* 132 : 1393-1399, 2014.
- 28) **Hu H, Xiao X, Li S, Jia X, Guo X, Zhang Q** : *KIF11* mutations are a common cause of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 100 : 278-283, 2016.
- 29) **Kondo H, Matsushita I, Tahira T, Uchio E, Kusaka S** : Mutations in *ATOH7* gene in patients with nonsyndromic congenital retinal nonattachment and familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Genet* 37 : 462-464, 2016.
- 30) **Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK ; Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group** : Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* 77 : 741-753, 2005.
- 31) **Gilmour DF** : Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)* 29 : 1-14, 2015.
- 32) **Drenser KA, Dailey W, Vinekar A, Dalal K, Capone A Jr, Trese MT** : Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the *FZD4* gene. *Arch Ophthalmol* 127 : 1649-1654, 2009.
- 33) **Ells A, Guernsey DL, Wallace K, Zheng B, Vincer M, Allen A, et al** : Severe retinopathy of prematurity associated with *FZD4* mutations. *Ophthalmic Genet* 31 : 37-43, 2010.
- 34) **Hiraoka M, Takahashi H, Orimo H, Hiraoka M, Ogata T, Azuma N** : Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 16 : 2572-2577, 2010.
- 35) **Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, Tahira T** : Genetic variants of *FZD4* and *LRP5* genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 19 : 476-485, 2013.
- 36) **Pendergast SD, Trese MT** : Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology* 105 : 1015-1023, 1998.
- 37) **Glazer LC, Maguire A, Blumenkranz MS, Trese MT, Green WR** : Improved surgical treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children. *Am J Ophthalmol* 120 : 471-479, 1995.
- 38) **Shubert A, Tasman W** : Familial exudative vitreoretinopathy : surgical intervention and visual acuity outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 490-493, 1997.
- 39) **Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N** : Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 158 : 1049-1055, 2014.
- 40) **Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, Tsujikawa K, Koizumi K, Sawa H, et al** : Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 106 : 1081-1085, 1999.
- 41) **Chen SN, Hwang JF, Lin CJ** : Clinical characteristics and surgical management of familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 32 : 220-225, 2012.
-