

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

OCULISTA (2013.07) 4号:37~42.

【再考!近視メカニズム-実臨床のために-】
症候性の近視

石子智士

◎特集／再考！近視メカニズム—実臨床のために—

症候性の近視

OCULISTA

石子智士*

Key Words : スティックラー症候群(Stickler syndrome), マルファン症候群(Marfan syndrome), 水晶体偏位(lens dislocation), 硝子体網膜症(vitreoretinopathies), 裂孔原性網膜剥離(rhegmatogenous retinal detachment)

Abstract : 全身の臨床的所見を伴う先天性の近視眼では、白内障や緑内障の合併や網膜剥離のリスクを有していることがあり、視機能発達・維持の観点から、あるいは視機能喪失予防の観点から、早期からの眼科的精査が重要である。さらに、全身の所見が明らかでなく特徴的な眼科的所見を認めた場合には、関連する他科とも連携して診察していく必要がある。ここでは、特に強度の近視を示す Stickler 症候群と Marfan 症候群を中心に解説した。

先天性の異常による近視は、結合組織の異常による眼軸延長や、球状水晶体による屈折力の増加によるものなど、それぞれ異なったあるいはそれらが混在した原因で生じている。全身の臨床的所見を伴う近視には、Alport 症候群、Down 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、Marchesani 症候群、Marshall 症候群など多くの疾患があるが、このような疾患では近視以外にも、白内障や緑内障の合併や網膜剥離のリスクを有していることがあり、視機能発達・維持の観点から、あるいは視機能喪失予防の観点から、早期からの眼科的精査が重要である。さらに、全身の所見が明らかでなく水晶体偏位など特徴的な眼科的所見を認めた場合には、小児科など関連する他科とも連携して診察していく必要がある。ここでは、特に強度の近視を示す Stickler 症候群と Marfan 症候群を中心に解説する。

Stickler 症候群

Stickler 症候群は、1965 年小児科医の Gunnar B. Stickler により報告された眼および全身の結合

組織に異常をきたす疾患で、遺伝性進行性関節眼症(hereditary progressive arthro-ophthalmopathy)と呼ばれる¹⁾。眼科的には強度近視、硝子体の変化、網脈絡膜変性、手術治療に抵抗する網膜剥離、緑内障を、全身的には関節の発達異常と、軟骨組織の変性、関節の過可動性を有する疾患である。この疾患は基本的には常染色体優性遺伝形式をとっているが、突然変異によって家族歴がなく発症することもある。その頻度は、1 万人に 1 人と推測されている。

この疾患の原因は、結合組織基質の主要成分であるコラーゲン異常であり、それを引き起こしているのは II 型コラーゲン遺伝子(COL2A1)、XI 型コラーゲン遺伝子(COL11A1, COL11A2)の異常である。II 型コラーゲンは軟骨と硝子体の主要成分であり、XI 型コラーゲンはその構成成分である。どの遺伝子が異常をきたしているかによってそれぞれ Stickler 症候群 I, II, III 型と分類されていた²⁾。最近、IX 型コラーゲン遺伝子(COL9A1, COL9A2)の異常によってもこの疾患が引き起こされることが明らかとなり³⁾⁴⁾、新たに常染色体劣性遺伝形式の眼科的所見を伴う Stickler 症候群として報告され、Stickler 症候群 IV 型として組み入

* Satoshi ISHIKO, 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1-1-1 旭川医科大学医工連携総研講座, 特任教授

れられた。その他、COL2A1の異常のなかには、全身所見を伴わない眼科的所見のみの型も報告されており⁵⁾、現在では少なくとも5つの分類がなされている⁶⁾。

1. 眼科的臨床所見

眼症状はI型が最も重症で、II型では比較的軽症、III型では認めない。眼科的には、強度近視、硝子体網膜病変、網膜剝離、白内障、緑内障などが合併するとされる。

a) 硝子体変性

本症候群では、硝子体変性所見が特徴的であり、若い時期から観察される。細隙灯顕微鏡所見から、I型は膜様の硝子体変化、II型は数珠様と形容されることがある。早期には、中央部の硝子体線維が過度に凝縮し、前部硝子体に空洞様の欠損を認める。病期が進むにつれ、凝縮した硝子体線維は索状に硝子体腔中に浮遊するようになるが、一部は網膜に接したままとなる。この網膜への接着は赤道部から始まり、硝子体腔中に広がっている。円形あるいは卵円形の窓状変化は硝子体膜に高頻度にみられ、網膜表面の硝子体膜に穴がある場合には網膜裂孔のように見えることもあるが、膜には血管がないので鑑別が可能である。これがさらに進行すると、硝子体の索状組織は検眼鏡でも観察できるほど濃くなるが、強い混濁とはならず透明なままである⁷⁾。

b) 網脈絡膜変化

早期から認められる眼底変化として、網膜色素上皮の菲薄化により脈絡膜血管紋理が透けて見える紋理眼底様変化がある。病期が進むと、眼底周辺から赤道部に、薄くなった網膜色素上皮の斑状の領域、脈絡膜血管を伴うわずみ色の紋理が認められる。この領域の広がり方は生じた領域によって異なり、赤道部より前方にある場合は円周に沿って広がり、赤道部よりも後極部側にある場合には網膜血管の走行に沿って放射状に広がる傾向がある。薄い網膜色素上皮の周辺領域では、網膜の縁に凝縮した硝子体が接着し盛り上がり牽引が生じているような所見になる。病期が進むと、

薄くなった網膜色素上皮の内に暗い色をした不整形の小さな斑点がみられるようになる。その萎縮した領域内の大きな脈絡膜血管はしばしば鞘に覆われる。網膜色素沈着は網膜血管、特に静脈に沿って生じる。この網膜色素沈着は網膜色素変性の所見に似ている⁷⁾。

c) 網膜裂孔・網膜剝離

深さの異なる多発裂孔を特徴とし、裂孔原性網膜剝離を約半数に合併するとされる。網膜裂孔は上耳側の象限が最も多いとされる。巨大裂孔や、両眼の網膜剝離は、他の非外傷性網膜剝離にみられるものよりも明らかに頻度が高い¹⁾⁸⁾。索状の硝子体による牽引が裂孔形成の原因とされるように強い硝子体牽引があり、重篤な網膜剝離を生じ、復位率は75%との報告もあり、積極的な予防的治療が勧められている。

d) 白内障⁹⁾

白内障は一般的で、若い年齢で生じる。40歳以上ではほぼ全例にみられる。

e) 緑内障¹⁰⁾

慢性広隅角緑内障は稀ではない。

f) 機能検査

①屈折・視力：I型とII型では近視を認める⁸⁾。近視は重篤で進行性であり、I型では幼児期から近視を認める。通常、中心視力は良好で、白内障や網膜剝離が生じると視力低下をきたしてくる。

②周辺視野：眼底の周辺領域に生じる放射状の網脈絡膜変性では、変性領域は網膜感度低下を示し、変性と変性の間では感度低下は示さないため等感度曲線は不整となる可能性がある。病期が進むと、求心性の視野狭窄を生じる⁷⁾。

③網膜電位図(ERG)：ERGでは、photopicとscotopicのb波の振幅が減弱し、律動様小波が目立たなくなることが多いが、病変が進行する前にはphotopicとscotopicのb波は正常で律動様小波のみ減弱していることもある。このことは、網膜は局所的に障害されていることを示しており、このようなERG所見は、ERGがほとんど記録されない網膜色素変性との鑑別に役立つ⁷⁾。

2. 全身的臨床所見

顔貌異常，口蓋裂，下顎低形成，難聴，骨軟骨異常を認める。

a) 顔貌異常

顔面正中中部陥凹を認める。Stickler 症候群の病型による乳幼児期の顔貌異常に差はないが，Ⅱ型およびⅢ型の顔面正中中部陥凹は成人でも認められるのに対し，Ⅰ型では年齢とともに正常化していく。眼球突出や下顎低形成も認める。

***Pierre Robin sequence**: 遺伝的でないピエール・ロバンで，一つの奇形が他の奇形を連鎖的に誘発しているという考え方。Stickler 症候群では典型的な Pierre Robin 症候群の徴候を有しており，Pierre Robin sequence と診断された児の 30% がこの疾患と報告されている。これによる呼吸障害は一般に軽症。

b) 難聴

進行性の感音性難聴(4000~8000 Hz 領域)が最も多いとされている。

c) 骨軟骨異常

脊椎骨端異形成症(spondylo-epiphyseal dysplasia)と呼ばれるが，一般に軽微であり，体幹ではなく主に手足に著明で肘や膝にもみられる。骨幹端の横径の増大は，大腿骨近位，脛骨遠位で目立つ。年長児では変形性関節症を発症することもあるが軽症であることが多い。関節過動や関節の運動性減弱もきたす。骨関節炎に類似した変性の合併も生じる。体幹に比べ四肢が長い Marfan 症候群様の体型がみられることもあるが身長は高くはなく，正常~やや低身長である。

3. 症例

10歳，男児。家族歴はないものの，*COL2A1* 遺伝子に変異を認めている。小下顎症で，幼少時軟口蓋裂に対して手術が施行されている。X線による全身検査により，長骨の骨端異形成や脊椎縁の不整を認めている。感音性難聴も認めている。

両眼 -9D 程度の強度近視眼。水晶体には両眼に後囊下混濁を認め，右目は混濁が拡大し視力の低下を認めたため白内障手術を施行している。現

在，矯正視力は両眼ともに 1.0 である。

眼底所見: 後極部では脈絡膜血管の走行が明らかに認められ，豹紋状様眼底となっていた(図 1-a)。中間周辺部に帯状の網膜色素上皮の菲薄化領域を認め(図 1-b)，赤道部から周辺領域に広がるねずみ色の色素沈着領域を認めた(図 1-c)。下方には，硝子体中に浮遊する膜様混濁が認められ，その一端は赤道部付近の網膜に付着していた(図 1-d)。

Wagner 症候群

Wagner 症候群は，Stickler 症候群に類似した網膜硝子体変性を有する常染色体優性遺伝形式の疾患である¹¹⁾。眼科的所見のうち眼底所見として，硝子体腔の空洞状変化と，可動性で一端が網膜に接着している硝子体索状変化，網膜血管下に認められる菲薄化した網膜色素上皮あるいは脈絡膜萎縮の斑状領域，眼底周辺の血管周囲にみられる血管の細小化と網膜の色素沈着が両眼性に認められる。他の眼科的所見として，近視，白内障，緑内障，視神経萎縮などがある。しかし，Wagner の元の論文では網膜剝離となった患者はいない。眼科的所見が Stickler 症候群に類似していたため，Wagner-Stickler 症候群としてとらえられていたこともあったが¹²⁾，Wagner 症候群では顔貌異常や骨および関節異常など全身的な所見に乏しいため，その異同が議論されていた。突然変異の生じている遺伝子座位は，Stickler 症候群では 12 番染色体長腕上(12q14.3)であり，Wagner 症候群では 5 番染色体(5q13-14)であるため，両疾患は遺伝的に異なる疾患である¹³⁾。

Marfan 症候群

Marfan 症候群は，1896 年小児科医の Antonin Bernard-Jean Marfan により報告された，全身の結合組織の形成異常による先天性疾患であり，水晶体偏位，骨格異常，新血管異常を主体とする¹⁴⁾。基本的には常染色体優性遺伝形式の疾患であるが，家族歴がなく突然変異によると思われるもの

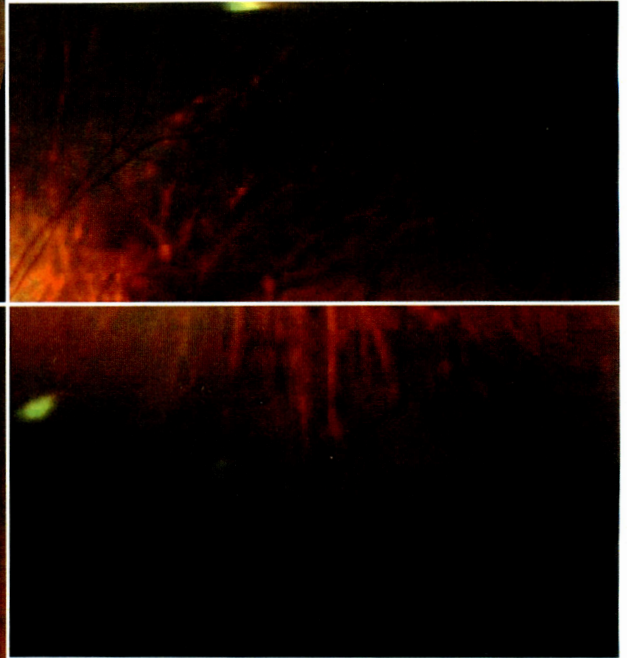
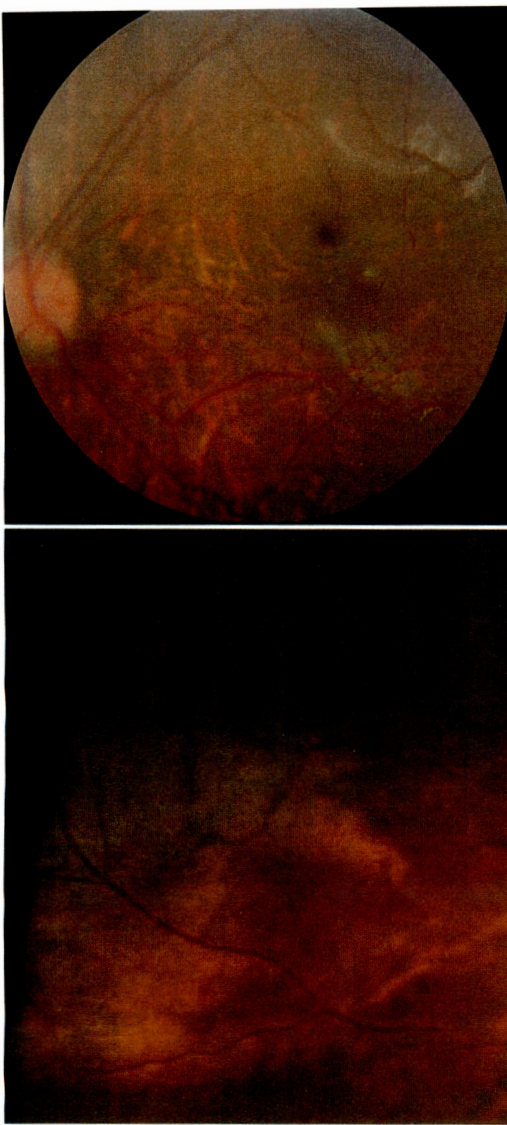


図 1.
Stickler 症候群
a : 紋理眼底
b : 帯状の網膜色素上皮菲薄化
c : ねずみ色の色素沈着
d : 硝子体膜様混濁



が約 1/4 にみられる。その頻度は 1 万人に 1~2 人と推定されており、人種差や性差はない。

全身の結合組織の細胞外基質を構成する細胞間接着因子(フィブリリン、弾性線維)の機能不全によって結合組織が脆弱になり、眼、骨、心臓、血管の形成に異常をもたらす結合組織病で、この疾患の原因の 70~90%は、15 番染色体長腕にあるフィブリリン遺伝子 *FBN1* の変異によって生じているとされていた¹⁵⁾。しかし、3 番染色体にある TGF- β II 型受容体遺伝子である *TGFBR2* 遺伝子の変異によっても生じることが明らかとなり¹⁶⁾、これは従来の古典的 Marfan 症候群 1 型に対し Marfan 症候群 2 型と呼ぶ。2 型では眼の所見ははっきりしない傾向があるとされる。その他

に、予後不良な新生児型 Marfan 症候群などがある。

1. 診断基準

水晶体偏位、骨格系の異常、心血管系の異常を 3 主徴とし、これらと家族歴の 4 項目のうち 2 項目で疑い、3 項目で確診とすることもあった。現在の基準では、骨格系、眼、新血管系、肺、皮膚、硬膜の所見を大基準と小基準とに分けたものと家族歴・遺伝歴とで診断を行う。発端者においては、家族歴・遺伝歴に該当項目のない場合、少なくとも 2 器官で大基準を満たし、もう 1 つの器官の罹患がある場合と、Marfan 症候群をきたす変異が家系内で検出されており、1 器官での大基準を満たし、もう 1 つの器官の罹患がある場合とされて

いる。発端者の親族においては家族歴・遺伝歴の項目での大基準項目が1個存在し、1器官での大基準を満たし、もう1つの器官の罹患がある場合とされる¹⁷⁾。ただし、10歳以下の小児には出現していない症状も多いため、家族歴から Marfan 症候群が疑われる場合や、診断基準を満たしていなくても本症例を疑わせる所見があれば積極的に各専門医での診察を受けさせ、遺伝的解析をすることが好ましい。

2. 眼科的臨床所見

眼の診断基準は、少なくとも2つの小基準症状を有する場合に眼罹患ありと判断することになっている。

眼における大基準は水晶体偏位である(図2)。水晶体偏位は Marfan 症候群の50~80%に認めるとされ、最も多い眼合併症である。チン小帯が年を経てゆっくりと傷害されていき、水晶体への付着異常によって生じるが、その脆弱性は不均一であり弱い部分が伸びて亜脱臼となる。通常は両眼性で水晶体偏位の方向は上方が43.5%、上耳側が25.9%との報告があるがどの方向でも生じる。脱臼の程度は軽度から重度までさまざまに進行は約7.5%に生じるとされる。3歳ごろから起こることもあるが、10歳代前半にかけて徐々に進行する。チン小帯の張力の低下は水晶体の球状化を引き起こし、屈折力の増加によって近視化を生じさせる一つの原因となる。この他に水晶体変異を引き起こす疾患として、homocystinuria, Weill-Marchesani syndrome, hyperlysinemia, sulfite oxidase deficiency, Ehlers-Danlos syndrome などの鑑別疾患がある¹⁸⁾。

小基準としては、角膜の異常な扁平化、眼軸長の増加、虹彩低形成または毛様体筋低形成による縮瞳不全が挙げられている。角膜の扁平化は角膜曲率半径測定によって評価する。強膜進展による眼軸長の増加による軸性近視は稀ではなく、ときには強度の近視を引き起こす。強膜の菲薄化により青色強膜なども伴う。虹彩・隅角の形成異常は緑内障を引き起こす原因となる。水晶体の前房へ

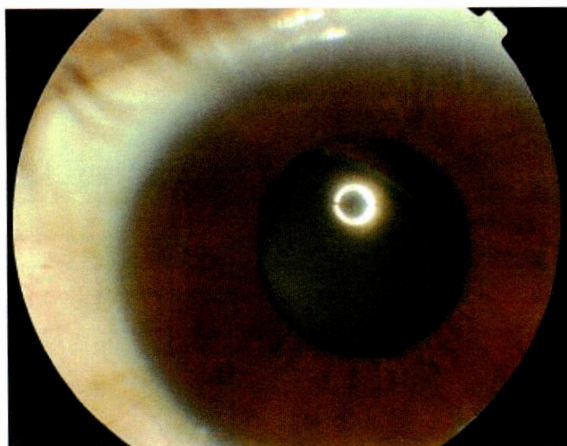


図 2. Marfan 症候群：水晶体偏位

の脱臼により瞳孔ブロックが生じて緑内障となることもある。

これらの基準に入っていない変化として、白内障や斜視、眼瞼下垂などの報告もある。加えて、眼底には網膜格子状変性などのいろいろな変性所見を有している。早くから生じる硝子体の液化、虚脱を伴った後部硝子体剝離、赤道部周辺の異常な硝子体の網膜への癒着が生じる。馬蹄形裂孔によって引き起こされる裂孔原性網膜剝離は稀ではない。重篤な症例では、大きな裂孔が多発し、場合によっては巨大な鋸状縁断裂を生じる。

3. 全身的臨床所見

a) 骨格系

骨格系の症状としては、鳩胸、漏斗胸、細長い体幹、細長い四肢、クモ状指、脊椎の側彎またはすべり症、肘関節の伸展制限、内果の内旋と扁平足、そして特徴的顔貌が挙げられる。

漏斗胸や鳩胸といった胸郭変形が約2/3に認められる。指が長く、Walker-Murdoch 手首徴候陽性(母指と小指で体側の手首を握ると小指の末節部分が完全に母指と重なる)と Steinberg 親指徴候陽性(母指を曲げて手掌の中に握ると、母指の爪が完全に小指側から出る)が認められる。また、脊柱彎曲は患児の約60%に認められる。特徴的顔貌として、長頭、頬骨低形成、眼球陥凹などが挙げられる¹⁹⁾。

b) 心血管系

心血管系の異常としては、上行大動脈の拡張や解離、僧帽弁逸脱を認める。

上行大動脈拡張は患児の約半数に、僧帽弁逸脱は約60%に認められるとされる。

c) その他

肺症状として自然気胸の合併は特に男性で多くみられ、反復例も少なくない。その他、皮膚症状や腰仙部硬膜拡張などが診断基準の際に用いられている。

文 献

- 1) Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al : Hereditary progressive arthro-ophthalmology. *Mayo Clin Proc*, **40** : 433-455, 1965.
- 2) Snead MP, Yates JR : Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, **36** : 353-359, 1999.
- 3) Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al : A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the *COL9A1* gene. *Am J Hum Genet*, **79** : 449-457, 2006.
- 4) Baker S, Booth C, Fillman C, et al : A loss of function mutation in the *COL9A2* gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *Am J Med Genet A*, **155**(7) : 1668-1672, 2011.
- 5) Richards AJ, Snead MP : The influence of pre-mRNA splicing on phenotypic modification in Stickler's syndrome and other type II collagenopathies. *Eye*, **22** : 1243-1250, 2008.
- 6) Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al : Stickler syndrome ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye*, **25** : 1389-1400, 2011.
- 7) Hirose T, Schepens CL, Hartnett ME : Vitreoretinopathies in Schepens' Retinal Detachment and Allied Diseases, 2nd ed, Butterworth-Heinemann, Woburn, pp. 477-492, 2000.
- 8) Stickler GB, Hughes W, Houchin P : Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome) : a survey. *Genet Med*, **3** : 192-196, 2001.
- 9) Seery CM, Pruett RC, Liberfarb RM, et al : Distinctive cataract in Stickler syndrome. *Am J Ophthalmol*, **110** : 143-148, 1990.
- 10) Spallone A : Stickler's syndrome : a study of 12 families. *Br J Ophthalmol*, **71** : 504-509, 1987.
- 11) Wagner H : Ein bisher unbekanntes Erbleiden des Auges (Degeneratio hyaloideo-retinalis hereditaria), beobachtet im Kanton Zurich. *Kin Monatsbl Augenheilkd*, **100** : 840-857, 1938.
- 12) Billington BM, Leaver PK, McLeod D : Management of retinal detachment in the Wagner-Stickler syndrome. *Trans Ophthalmol Soc UK*, **104** : 875-879, 1985.
- 13) Brown MB, Graemiger RA, Hergersberg M, et al : Genetic linkage of Wagner disease and erosive vitreoretinopathy to chromosome 5q13-14. *Arch Ophthalmol*, **113** : 671-675, 1995.
- 14) Marfan AB : Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement. *Bull Mem SOC Med Hop(Paris)*, **13** : 220-226, 1896.
- 15) Dietz HC, Pyeritz RE : Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet*, **4** Spec No : 1799-1809, 1995.
- 16) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al : Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, **36**(8) : 855-860, 2004.
- 17) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al : Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*, **62** : 417-426, 1996.
- 18) McBridea ART, Garganb M : Marfan syndrome. *Current Orthopaedics*, **20** : 418-423, 2006.
- 19) Maumenee IH : The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, **79** : 684-733, 1981.