

第一次硝子体過形成遺残の4例

山田 潔, 尾関 年則, 家田 美紀, 白井正一郎, 馬嶋 昭生

名古屋市立大学医学部眼科学教室

要 約

7 か月間に名古屋市立大学病院眼科を受診した第一次硝子体過形成遺残(PHPV)の4例を報告した。年齢は生後3~8 か月(平均4.8 か月), 性別は男児2例, 女児2例, 罹患眼は片眼性3例, 両眼性1例であった。症例1では左眼視神経乳頭から水晶体後面に連なる白色索状物, 症例2では右眼白色瞳孔, 左眼角膜中央部の混濁と磁気共鳴画像(MRI)で両眼漏斗状網膜全剝離, 症例3では左眼視神経乳頭から水晶体後面へ連続する網膜襞, 症例4では右眼毛様突起の延長, 白色瞳孔とMRIで漏斗状網膜全剝離がみられた。2例3眼は小眼球であった。合併眼

異常は, 後部胎生環が1例2眼, 強角膜炎が2例4眼, 虹彩実質低形成および乳頭周囲ぶどう腫が各1眼に認められた。全身的にくも膜嚢胞, 合指症, 小頭症, 心奇形, 肺動脈閉鎖症, 無脾症などの合併症がみられた。PHPVでは神経堤細胞の発生異常に基づく眼および全身の合併異常の存在に留意することが重要である。(日眼会誌 101: 826-831, 1997)

キーワード: 第一次硝子体過形成遺残, 神経堤細胞, 眼合併異常, 全身合併異常

Four Cases of Persistent Hyperplastic Primary Vitreous

Kiyoshi Yamada, Hironori Ozeki, Miki Ieda,

Shoichiro Shirai and Akio Majima

Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

Abstract

We evaluated four cases of persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) encountered at Nagoya City University Hospital in 1995. PHPV was seen unilaterally in three cases and bilaterally in one. The series comprised two males and two females, ranging in age from three to eight months, with an average of 4.8 months. Case 1 had a white strand running from the optic disc to the posterior surface of the lens in the left eye. Case 2 showed leukocoria in the right eye and central corneal opacity in the left. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed total retinal detachment in both eyes. Case 3 exhibited retinal folds running from the optic disc to the posterior surface of the lens in the left eye. Case 4 showed elongation of the ciliary processes and leukocoria in the right eye. Ipsilateral total retinal detachment was seen in MRI. Three eyes of two

cases were microphthalmic. Associated ocular anomalies included posterior embryotoxon, sclerocornea, hypoplasia of the iris stroma and peripapillary staphyloma. There were accompanying systemic anomalies such as arachnoidal cyst, syndactyly, microcephalus, heart anomalies, pulmonary atresia and asplenia. Patients with PHPV should be carefully examined for the possible presence of other ocular and systemic anomalies caused by neural crest disorders. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 826-831, 1997)

Key words: Persistent hyperplastic primary vitreous, Neural crest cells, Associated ocular anomalies, Associated systemic anomalies

I 緒 言

1955年, Reese¹⁾は硝子体動脈や前毛様体血管の遺残に

より発生する硝子体の形成異常を第一次硝子体過形成遺残(persistent hyperplastic primary vitreous, PHPV)と命名した。PHPVは多彩な臨床像をとり, さまざまな

別刷請求先: 467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 名古屋市立大学医学部眼科学教室 山田 潔
(平成9年1月31日受付, 平成9年5月27日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Yamada, M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 467, Japan

(Received January 31, 1997 and accepted in revised form May 27, 1997)

眼異常および全身異常を合併することがある²⁾³⁾。また、発生学的に PHPV は、硝子体原基を形成する神経堤細胞が硝子体腔内に過剰に侵入することにより成立する²⁾⁴⁾⁵⁾と考えられている。

最近、多彩な眼異常および全身異常を合併した PHPV の4例を経験したので、神経堤細胞との関連で発生学的に考察を加えて報告する。

II 症 例

対象は、1995年2月から同年8月までの間に名古屋市立大学病院眼科を受診し PHPV と診断された4例で、初診時年齢は生後3か月から8か月(平均4.8か月)、性別は男児2例、女児2例、罹患眼は片眼性3例、両眼性1例であった。

1. 症例1

患 児：生後4か月、女児。

初 診：1995年2月28日。

主 訴：左眼瞳孔領に白いものがある。

既往歴：在胎週数40週、出生体重2,780g。

家族歴：特記することはない。

現病歴：生後3か月頃、母親が左眼瞳孔領に白いものがあることに気づいて当科を受診した。

検査所見：Preferential looking(PL)法による視力(PL視力)は右眼0.05、左眼0.05、眼圧は両眼とも16mmHg、角膜径は両眼とも10.0mm×10.5mmであった。右眼に特記する異常はなかったが、左眼には視神経乳頭から水晶体後面に連続する白色索状物が認められた(図1)。眼軸長は右眼19.1mm、左眼18.9mm、網膜電図(ERG)は両眼とも正常型であった。以上の所見から、左眼 PHPV と診断した。小児科学的には全身に異常はみられなかったが、合併する頭蓋内奇形の検索のために当科で行った頭部コンピュータ断層撮影(CT)検査で、左中頭蓋窩にいくも膜嚢胞が発見された(図2)。

兄弟はなく、両親に対して行った家族検査では、特記する異常はみられなかった。

2. 症例2

患 児：生後3か月、男児。

初 診：1995年4月25日。

主 訴：左眼角膜混濁。

既往歴：在胎週数39週、出生体重3,050g。

家族歴：特記することはない。

現病歴：生後1か月頃、母親が左眼角膜混濁に気づいて当科を受診した。

検査所見：PL視力は両眼とも0.005以下、眼圧は両眼とも15mmHg、角膜径は右眼8.5mm×9.5mm、左眼8.5mm×9.0mm、両眼に強角膜症、後部胎生環がみられた。右眼の虹彩実質は低形成で、水晶体後面に血管を伴った白色組織が認められた(図3)。左眼の角膜中央部は混濁し、後面は菲薄化しており(図4)、両眼とも眼底は

透視不能であった。眼軸長は右眼14.4mm、左眼14.8mmであり、両眼とも馬嶋⁶⁾の小眼球の診断基準に該当し、小眼球と診断した。ERGは両眼とも消失型を示した。頭部単純X線および超音波検査では、左眼に腫瘍性病変や石灰化は認められなかった。頭部磁気共鳴画像(MRI) T1強調画像(図5)では、両眼とも視神経乳頭から漏斗状の網膜全剥離がみられ、硝子体腔は正常よりやや高信号で、網膜下液に相当する部分は高信号を呈していた。

以上から、両眼小眼球、強角膜症、後部胎生環および PHPV、右眼虹彩実質低形成、左眼 Peters 奇形と診断した。

1歳10か月の姉および両親には、眼科的に特記する異常はみられなかった。

3. 症例3

患 児：生後4か月、女児。

初 診：1995年4月27日。

主 訴：全身多発奇形の眼科的精査。

既往歴：在胎週数41週、出生体重2,320g。出生時から小頭症および合指症・裂手・裂足などの四肢異常があり、当院小児科へ通院している。

家族歴：特記することはない。

現病歴：通院中の当院小児科から全身多発奇形に対する眼科的精査のため、当科へ紹介された。

検査所見：PL視力は右眼0.05、左眼0.005以下、眼圧は右眼17mmHg、左眼19mmHg、角膜径は両眼とも10.0mm×10.0mmで、右眼に特記する異常はなかったが、左眼の水晶体耳側後面に白色組織があり(図6)、視神経乳頭からこの白色組織へ連続する網膜襞がみられた(図7)。眼軸長は右眼17.5mm、左眼17.2mmで、ERGは右眼正常型であったが、左眼は瞼裂幅が狭く測定不能であった。頭部単純X線、超音波および頭部CT検査では、左眼に明らかな石灰化は認められなかった。

以上から、左眼 PHPV と診断した。生後10か月頃から左眼視神経乳頭部が陥凹して乳頭周囲ぶどう腫となり、陥凹の進行とともに網膜剥離が増強した(図8)。

2歳4か月の兄および両親には、眼科的に特記する異常は認められなかった。

4. 症例4

患 児：生後8か月、男児。

初 診：1995年8月22日。

主 訴：右眼瞳孔の白濁。

既往歴：在胎週数40週、出生体重2,820g。単心房、単心室、肺動脈閉鎖症、無脾症と診断され、当院小児科へ通院している。

家族歴：特記することはない。

現病歴：生後6か月頃、母親が右眼瞳孔領が白いことに気づいたため、近医を受診したところ、網膜芽細胞腫が疑われ、当科へ紹介された。

検査所見：PL視力は右眼0.005以下、左眼0.075、眼

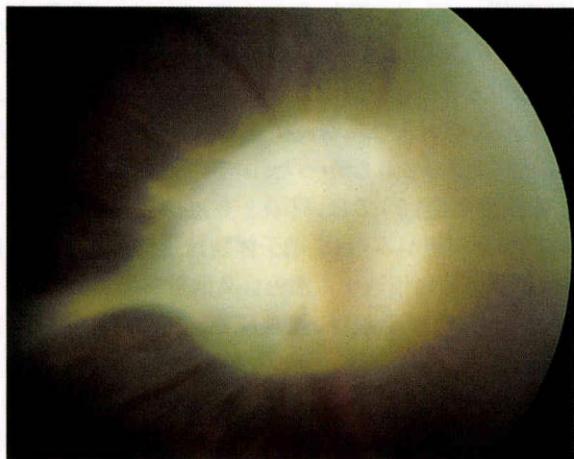


図1 症例1：左眼眼底写真。
視神経乳頭は白色組織で覆われ、索状物が水晶体後面まで連なっている。

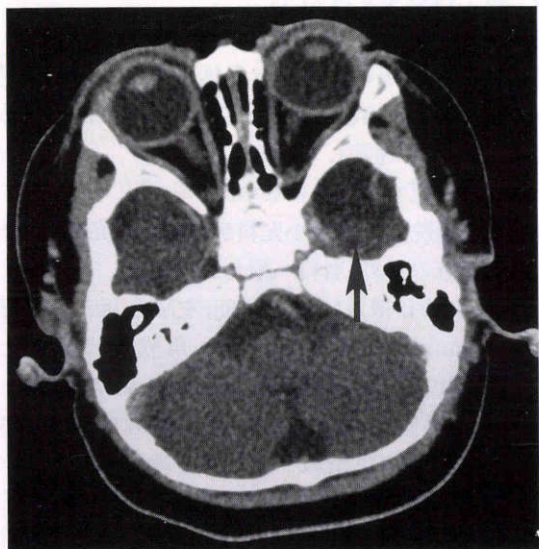


図2 症例1：頭部コンピュータ断層撮影(CT)写真。
左中頭蓋窩に低吸収域のくも膜嚢胞(矢印)がみられる。

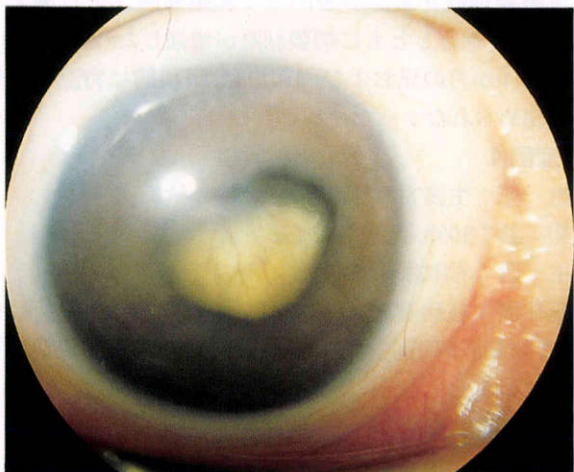


図3 症例2：右眼前眼部写真。
虹彩は色調が薄く、水晶体後面に血管を伴った白色組織がみられる。

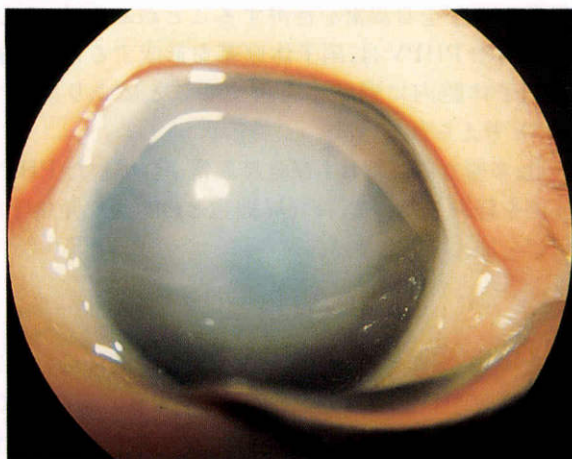


図4 症例2：左眼前眼部写真。
角膜中央部が混濁している。



図5 症例2：頭部磁気共鳴画像(MRI)写真(T1強調画像, 水平断)。
両眼とも漏斗状網膜剥離がみられる。

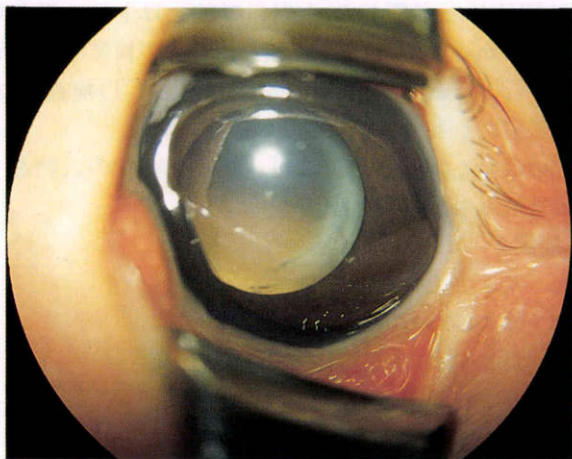


図6 症例3：左眼前眼部写真。
水晶体の耳側後面に白色組織が観察される。

圧は右眼 17 mmHg, 左眼 16 mmHg, 角膜径は右眼 8.5 mm×8.5 mm, 左眼 10.5 mm×10.5 mm で、両眼に強角膜炎がみられた。右眼では水晶体後面に血管を伴った白色組織が透見され、全周にわたって毛様突起が延長していた(図9)。左眼には特記する異常はみられなかった。

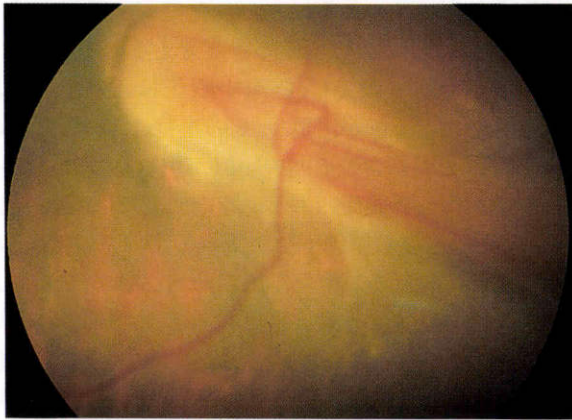


図 7 症例 3：左眼眼底写真。
視神経乳頭から耳側へ連続する網膜剥離がみられる。

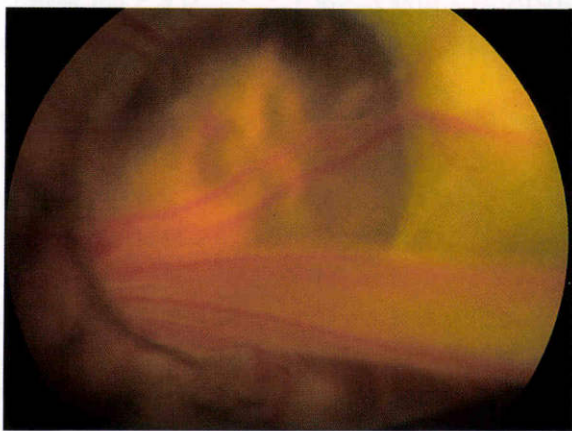


図 8 症例 3：左眼眼底写真(生後 10 か月)。
乳頭部が深く陥凹し、乳頭周囲ぶどう腫の像を呈している。

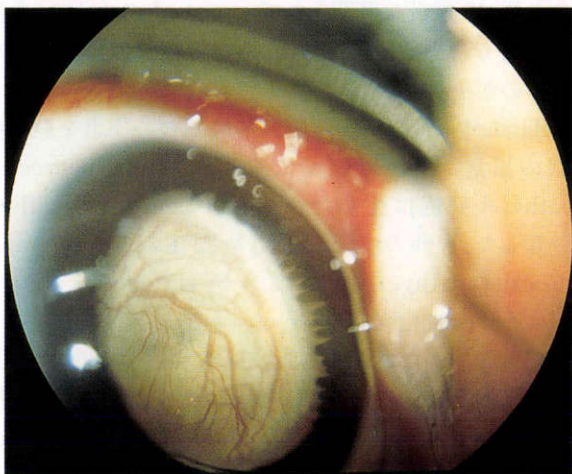


図 9 症例 4：右眼前眼部写真。
水晶体後面には血管を伴った白色組織が観察され、全周にわたって毛様突起が延長している。

ERG は右眼消失型、左眼正常型、眼軸長は右眼 15.1 mm、左眼 20.2 mm で、左右差がみられた。頭部単純 X 線、超音波および頭部 CT 検査では、右眼に明らかな腫瘤性病変や石灰化はなかった。頭部 MRI T1 強調画像(図

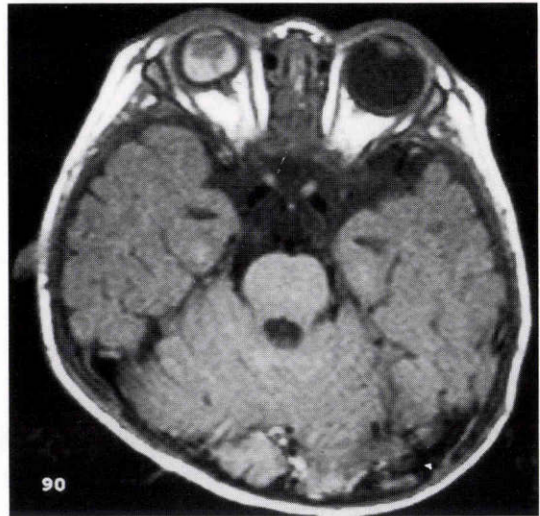


図 10 症例 4：頭部 MRI 写真(T1 強調画像, 水平断)。

右眼は小眼球で、漏斗状の網膜剥離がみられる。

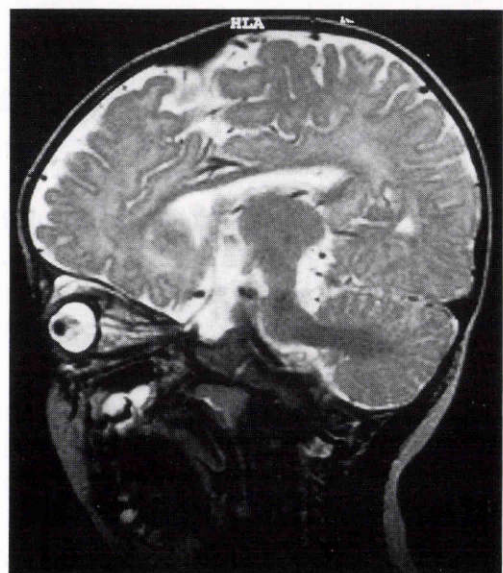


図 11 症例 4：頭部 MRI 写真(T2 強調画像, 右眼視神経を中心とした矢状断)。

硝子体腔は正常よりやや高信号で、網膜下液に相当する部分は高信号を呈している。

10) および T2 強調画像(図 11)で、右眼に視神経乳頭から漏斗状の網膜剥離が認められ、T1、T2 強調画像ともに硝子体腔はやや高信号、網膜下液に相当する部分は高信号を呈していた。

以上から、両眼強角膜症、右眼小眼球および PHPV と診断した。

2 歳 4 か月の兄および両親には、眼科的に特記する異常はみられなかった。

今回の 4 例に合併した眼および全身異常を表 1 に示す。全例、染色体は正常核型で、血液生化学的に特記する異常はなかった。

表1 合併異常

	合併眼異常	合併全身異常
症例1		くも膜嚢胞
症例2	小眼球, 後部胎生環, Peters 奇形, 強角膜症, 虹彩実質低形成	
症例3	鎌状網膜剥離, 乳頭周囲ぶどう腫	小頭症, 合指症, 裂手, 裂足
症例4	小眼球, 強角膜症, 毛様突起延長	小頭症, 単心房, 単心室, 肺動脈閉鎖症, 無脾症

III 考 按

PHPV の臨床的分類を Pruett ら⁷⁾は, Reese¹⁾の報告したものを前部型とし, 従来報告されていた先天網膜嚢⁸⁾, 先天鎌状剥離⁹⁾も PHPV と同一疾患と考え, これらを後部型と位置づけ, さらに両者の中間型の存在を示唆した. 超音波検査, CT および MRI などの画像診断の進歩により, 従来前部型とされているものの 37.5% に中間型が存在すること¹⁰⁾が指摘されている. Pruett ら⁷⁾の分類では大部分が中間型に相当し, 臨床的な実用性に乏しいとの考えから, 植村¹¹⁾は水晶体後部線維血管組織塊が明らかに存在するものを前部型と位置づけ, この組織塊が一側に偏位してわずかに認めるかあるいは全く認めず, 網膜嚢が主体であるものを後部型と分類し, 現在ではこの分類が広く用いられている. この分類に従うと, 今回の4例のうち, 片眼性の2眼は後部型, 他の片眼性の1眼と両眼性の2眼の計3眼は前部型に相当するものと考えられる.

PHPV は通常片眼性で, 両眼性の割合は 10~33%^{10)~12)}であり, 両眼性例は後部型に多い¹⁰⁾¹¹⁾とされている. 今回の症例では, 4例中1例だけが両眼性であったが, この症例は上記のように前部型であった.

日常臨床では, PHPV と家族性滲出性硝子体網膜症 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) との鑑別が非常に重要である. PHPV は器官形成期に生ずるいわゆる原発性硝子体形成異常⁴⁾であるのに対して, FEVR は器官形成期以後の胎生末期に網膜血管が未熟な状態で発育が停止したもの¹³⁾と考えられており, 続発性硝子体形成異常⁴⁾に分類される. 家系内に典型的な所見を呈する症例が含まれている場合には FEVR の診断は比較的容易であるが, 家族検査が十分に行えなかったり, 白色瞳孔や網膜嚢形成を示す症例では鑑別が困難で, さらに PHPV でも家族例としての報告¹⁴⁾¹⁵⁾があるため, 診断には詳細な眼科的検査, さまざまな画像診断, 徹底した家族検査が必要である¹⁶⁾.

今回の4例にみられた合併眼異常を発生学的に考察すると, 後部胎生環, Peters 奇形および強角膜症は, 先天緑内障や Axenfeld-Rieger 症候群とともに神経堤細胞の遊走不全により成立する前眼部間葉異発生に含まれる⁴⁾⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾. また, 虹彩実質は神経堤細胞由来の組織である

こと¹⁵⁾から, 両眼性の片眼にみられた虹彩実質低形成も神経堤細胞の遊走および増殖障害と考えられる.

また, 片眼性の1眼では, 経過中眼圧は正常であったが, 乳頭周囲ぶどう腫が出現し, その進行に伴い陥凹底に向かって, 網膜嚢を含む周囲の組織が引き込まれて網膜剥離が増悪した. 乳頭周囲ぶどう腫の成立には, 乳頭周囲に限局した胎生裂の閉鎖不全が関与しており, 神経上皮細胞と神経堤細胞との相互作用が障害されることにより, 神経堤細胞由来の強膜が脆弱になると考えられている⁴⁾. したがって本症例において, 通常的眼内圧でも生後の眼球の発育とともに脆弱となった強膜が過剰に伸展し, 乳頭部に陥凹が生じた可能性が考えられる. 以上のように, 合併眼異常の多くは神経堤細胞の異常によるものであった.

PHPV は小眼球を合併することがある¹¹⁾¹⁾. 植村¹¹⁾は前部型の 50%, 後部型の 1.9% にみられたと報告している. 馬嶋⁶⁾は小眼球の発生病理学的分類で PHPV による小眼球を硝子体起因性と分類し, 前部型に小眼球の頻度が高いのは, 神経堤細胞が前方から遊走することが多いためと考察している. 今回の症例でも, 前部型である片眼性の1眼および両眼性の2眼の計3眼が小眼球であった.

次に, 合併全身異常を発生学的に検討すると, 髄膜, 頭頸部の骨・軟骨がいずれも神経堤細胞由来であること^{19)~21)}から, 片眼性の1例のくも膜嚢胞, 他の片眼性の2例の小頭症の成立に神経堤細胞の発生異常が関与していると考えられる. また, 上記小頭症の1例にみられた単心房, 単心室, 肺動脈閉鎖症はいずれも動脈幹円錐奇形で, 同奇形は頭頸部神経堤細胞の発生異常により成立すること²²⁾が実験的に証明されている. 以上のように, 合併全身異常も合併眼異常と同様, 神経堤細胞の発生異常によるものが多かった.

Bolande²³⁾は神経堤細胞の異常に基づく疾患を神経堤細胞の異常が単一の臓器に生じた simple neurocristopathy, 多臓器に生じた complex neurocristopathies に分類した. 今回の症例のうち, 両眼性の1例は simple neurocristopathy, 片眼性の3例は complex neurocristopathies に相当する.

片眼性の1例にみられた四肢異常は胎生4週頃, 肢芽の出現以後の障害で発生し²⁴⁾, 無脾症は胎生5週頃, 中胚葉由来の背側間葉細胞から脾臓の原基が形成される際の異常により発生する²⁵⁾といわれている. PHPV は胎生4~8週に硝子体腔内に神経堤細胞が過剰に侵入することにより発生すること²⁴⁾から, 四肢異常および無脾症と PHPV の臨界期は一致していることになる.

以上のように, PHPV の臨床像は多彩であり, PHPV では神経堤細胞の発生異常と関連した眼および全身の合併症を検索する必要がある. また, 経過中乳頭周囲ぶどう腫が進行した片眼性の1例のように, 先天異常であって

も生後にその臨床像が大きく変化することがあるので、長期にわたり十分な経過観察を行うべきである。

本論文の要旨は第21回日本小児眼科学会で報告した。

文 献

- 1) Reese AB: Persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 40: 317—331, 1955.
- 2) 白井正一郎: 神経堤細胞(neural crest cell)の臨床. *臨眼* 49: 1725—1729, 1995.
- 3) 丸山雅央, 武井一夫, 木村幸子, 中村祐子, 岩崎信明, 島倉八恵, 他: 片眼に視神経無形成・非定型的脈絡膜欠損, 他眼に第一次硝子体過形成遺残を認めた症例. *眼臨* 90: 346—350, 1996.
- 4) 白井正一郎: 眼先天異常と遺伝子—眼先天異常の成立機序. *日眼会誌* 95: 1206—1237, 1991.
- 5) 松尾俊彦: 眼と分子生物学—眼の形態形成に関与する遺伝子. *日眼会誌* 97: 1406—1434, 1993.
- 6) 馬嶋昭生: 小眼球症とその発生病理学的分類. *日眼会誌* 98: 1180—1200, 1994.
- 7) Pruett RC, Schepens CL: Posterior hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 69: 535—543, 1970.
- 8) Mann I: Congenital retinal fold. *Br J Ophthalmol* 19: 641—658, 1935.
- 9) Weve H: Über Ablatio falciformis congenita. *Arch Augenheilk* 109: 371—394, 1935.
- 10) 神園純一, 植村恭夫: 第一次硝子体過形成遺残に関する統計的考察. *臨眼* 36: 903—908, 1982.
- 11) 植村恭夫: 網膜・硝子体の発育期における特殊性. *日眼会誌* 90: 1—24, 1986.
- 12) Pruett RC: The pleomorphism and complications of posterior hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 80: 625—629, 1975.
- 13) van Nouhuys CE: Signs, complications, and platelet aggregation in familial exudative vitreo-retinopathy. *Am J Ophthalmol* 111: 34—41, 1991.
- 14) 玉城宏一, 安田尚美, 加藤和男: 第1次硝子体過形成遺残の1家系について. *眼紀* 40: 1031—1035, 1989.
- 15) 中村正男, 簗田武雄: 第1次硝子体過形成遺残の一家系. *臨眼* 39: 1099—1104, 1985.
- 16) 白井正一郎: 硝子体発生とFEVR. 清水晃幸, 馬嶋昭生(編); *眼科 Mook* 48 家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR). 金原出版, 東京, 173—184, 1992.
- 17) Waring GO: Congenital and neonatal corneal abnormalities. In: Leibowitz HW (Ed): *Corneal Disorders*. WB Saunders, Philadelphia, 29—56, 1984.
- 18) Bahn CF, Falls HF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM: Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 91: 558—563, 1984.
- 19) Beauchamp GR, Knepper PA: Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21: 209—214, 1984.
- 20) Cook CS, Ozanics V, Jakobiec FA: Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Tasman W, et al (Eds): *Biomedical Foundation of Ophthalmology*. Vol 1. Chap 2. Harper & Row, Philadelphia, 1—93, 1994.
- 21) Noden DM: Periocular mesenchyme: Neural crest and mesodermal interactions. In: Tasman W, et al (Eds): *Biomedical Foundation of Ophthalmology*. Vol 1. Chap 3. Harper & Row, Philadelphia, 1—23, 1994.
- 22) Kirby ML, Gale TF, Stewart DE: Neural crest cells contribute to normal aortico-pulmonary septation. *Science* 220: 1059—1061, 1983.
- 23) Bolande RP: The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 5: 409—429, 1974.
- 24) Moore KL, Persaud TVN: The limbs. In: Moore KL, et al (Eds): *The Developing Human*. WB Saunders, Philadelphia, 375—384, 1993.
- 25) Moore KL, Persaud TVN: The digestive system. In: Moore KL, et al (Eds): *The Developing Human*. WB Saunders, Philadelphia, 237—264, 1993.