

Stickler 症候群に発症した裂孔原性網膜剥離の 1 例

渡邊 展佳¹⁾, 神前 賢一¹⁾, 久保 寛之²⁾, 岡野喜一郎¹⁾, 渡辺 朗¹⁾, 常岡 寛¹⁾¹⁾東京慈恵会医科大学眼科学講座, ²⁾神奈川リハビリテーション病院眼科

要 約

背景: Stickler 症候群はコラーゲンに關与する遺伝子の突然変異を原因とし, 眼および全身の結合組織に異常を来す常染色体優性遺伝性疾患である. 我々は, Stickler 症候群に発症した裂孔原性網膜剥離の 1 例を経験したので報告する.

症例: 10 歳男児, 右眼の裂孔原性網膜剥離を発症し紹介受診となる. 家族歴に, 網膜剥離などの眼疾患や口蓋裂を認めた. 眼所見として, 強度近視, 硝子体液化, 格子状変性が, 眼外所見として, 口蓋裂の既往, 顔

面平坦がみられ, Stickler 症候群と診断した. 右眼の網膜剥離に対し, 硝子体手術, 強膜内陥術, 輪状締結術, シリコンオイル注入術を施行し復位を得た.

結論: 小児の網膜剥離を診断する際には, Stickler 症候群も念頭に置き, 家族歴や詳細な全身および眼所見の把握が重要である. (日眼会誌 114 : 454—458, 2010)

キーワード: Stickler 症候群, 網膜剥離, 硝子体液化, 硝子体手術, 強膜内陥術

Stickler Syndrome with Rhegmatogenous Retinal Detachment

Hiroka Watanabe¹⁾, Kenichi Kohzaki¹⁾, Hiroyuki Kubo²⁾, Kiichiro Okano¹⁾
Akira Watanabe¹⁾ and Hiroshi Tsuneoka¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, The Jikei University Hospital²⁾Department of Ophthalmology, Kanagawa Rehabilitation Hospital

Abstract

Background: Stickler syndrome is an autosomal dominant disease characterized by various disorders of the eyes and the connective tissues throughout the body. It can arise from a mutation in the collagen associated gene. We present a case of Stickler syndrome with rhegmatogenous retinal detachment.

Case: A 10 years old boy was referred to us with rhegmatogenous retinal detachment of the right eye. His family history included eye disease and a cleft palate. He had high myopia, vitreous liquefaction and lattice degeneration in the both eye. He also had a cleft palate and a broad nasal bridge. His condition was diagnosed as Stickler syndrome. We performed

vitrectomy, scleral buckling and encircling, and silicone oil injection in the right eye. We also did a re-attachment of the retina in the right eye.

Conclusions: Pediatric retinal detachment may indicate the presence of Stickler syndrome and a complete examination of the eye as well as a full family history must be obtained in such cases.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 454—458, 2010)

Key words: Stickler syndrome, Retinal detachment, Vitreous liquefaction, Vitrectomy, Scleral buckling

I 緒 言

Stickler 症候群は 1965 年 Stickler ら¹⁾により, 強度近視, 網脈絡膜萎縮, 網膜剥離, 関節異常, 難聴を伴う常染色体優性遺伝性疾患として報告された. その原因は, プロコラーゲン遺伝子の突然変異と考えられ²⁾, 近年, 本症候群の 3 亜型が報告³⁾⁴⁾されている. I 型は膜型硝

子体を伴う COL2A1 の遺伝子異常, II 型はビーズ型硝子体を伴う COL11A1 の遺伝子異常, III 型は眼症状を伴わない COL11A2 の遺伝子異常である. 全身所見としては, 口蓋裂, 顔面平坦, 鼻根陥凹が頻度的に多く, 難聴, 小顎症, 関節異常, 骨格異常が報告されている⁵⁾⁶⁾. 今回, 我々は, 膜型硝子体を伴う I 型 Stickler 症候群に発症した裂孔原性網膜剥離の 1 例を経験し, 硝子体手

別刷請求先: 105-8742 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学眼科学講座 渡邊 展佳

(平成 21 年 6 月 5 日受付, 平成 21 年 11 月 11 日改訂受理) E-mail: h-iwata@jikei.ac.jp

Reprint requests to: Hiroka Watanabe, M.D. Department of Ophthalmology, The Jikei University Hospital, 3-25-8 Nishi-shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8742, Japan

(Received June 5, 2009 and accepted in revised form November 11, 2009)

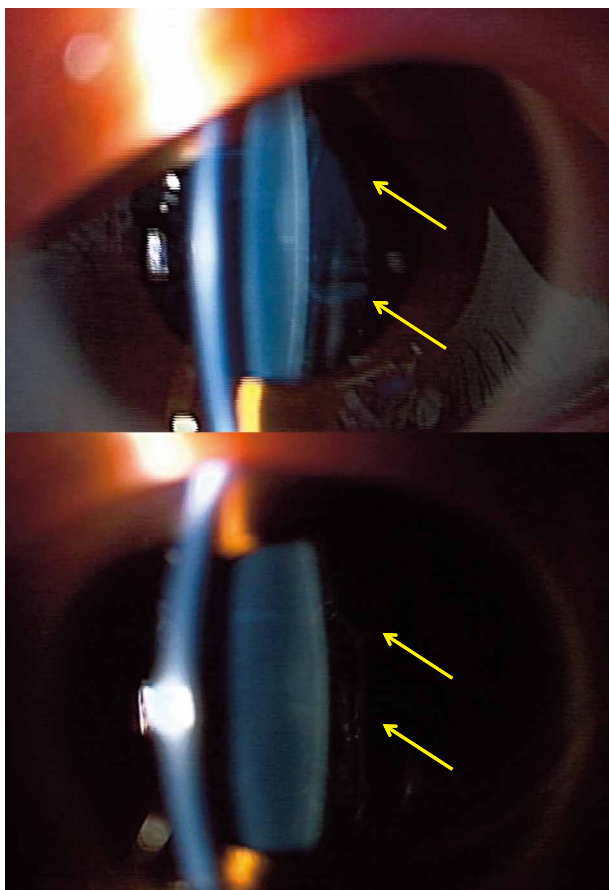


図 1 細隙灯顕微鏡写真。

上：右眼，下：左眼。両眼とも水晶体後面の前部硝子体に膜型硝子体(矢印)がみられ，硝子体液化が著明である。

術，網膜復位術を併用して復位したので報告する。

II 症 例

10 歳男児。3 歳時に眼位異常を指摘され神奈川県立リハビリテーション病院眼科を受診し，Pierre-Robin 症候群の診断にて定期検診を受けていた。その後，強度近視と眼底の網膜格子状変性および家族歴から Stickler 症候群の可能性も検討されるようになった。2006 年 12 月頃から右眼の格子状変性巣内に網膜円孔がみられ，2008 年 5 月 24 日から右眼視力低下と上鼻側の視野欠損を自覚し，右眼の網膜剝離と診断され手術目的にて東京慈恵会医科大学附属病院を紹介され受診した。既往歴として，気管支喘息と口蓋裂および中耳炎の手術歴がある。家族歴では，父親は両眼網膜剝離による眼球瘻，母親は強度近視，弟は他院にて眼疾患，口蓋裂，気道閉塞に伴う呼吸器疾患を指摘され，生後 3 週で死亡している。妹は生後 1 か月であり，やはり他院にて口蓋裂を指摘されているが，眼疾患の有無は不明である。

初診時所見において，視力は右 0.03(0.09×−6.00 D○cyl−1.50 D Ax 180°)，左 0.06(0.8×−6.75 D○cyl−1.50 D Ax 5°)，眼位は正位，眼圧は右 14 mmHg，左

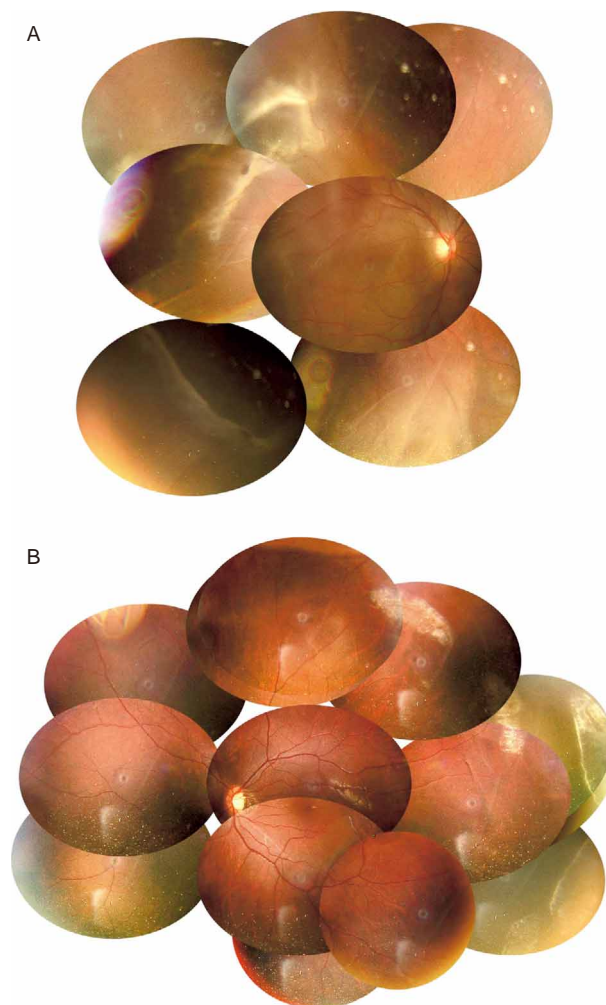


図 2 初診時眼底写真。

A：右眼，B：左眼。両眼の上～下耳側にかけて多数の格子状変性巣がみられる。右眼の格子状変性巣に多発裂孔がみられ，黄斑部を含み 2 象限にわたる裂孔原性網膜剝離を認める。左眼に網膜裂孔や網膜剝離はみられない。

15 mmHg，前眼部に異常を認めなかった。中間透光体は，水晶体後面の前部硝子体に膜型硝子体がみられ(図 1)，硝子体液化が著明であり，眼底は両眼とも上耳側から下耳側にかけて多数の格子状変性巣がみられた。右眼は後極側から耳側の格子状変性巣にかけて後部硝子体剝離を認めた。また右眼は格子状変性巣内およびその周囲に多発裂孔を認め，黄斑部を含み 2 象限にわたる裂孔原性網膜剝離を認めた(図 2)。全身所見としては，身長 143 cm，体重 32 kg，顔には頬部形成不全や下顎後退などの所見は認めなかったが，顔面・鼻骨平坦，前傾鼻孔がみられた。聴覚障害，骨格異常は認めなかった(図 3)。

入院後経過として，2008 年 5 月 28 日，全身麻酔下にて右眼網膜剝離に対して水晶体温存下で 23 ゲージ硝子体切除術を施行した。術中所見として，有形硝子体は少なく，著明な硝子体の液化を認めた。格子状変性巣では網膜硝子体癒着が強固であり，変性巣から周辺部への人工の後部硝子体剝離は困難であった。鼻側においては人

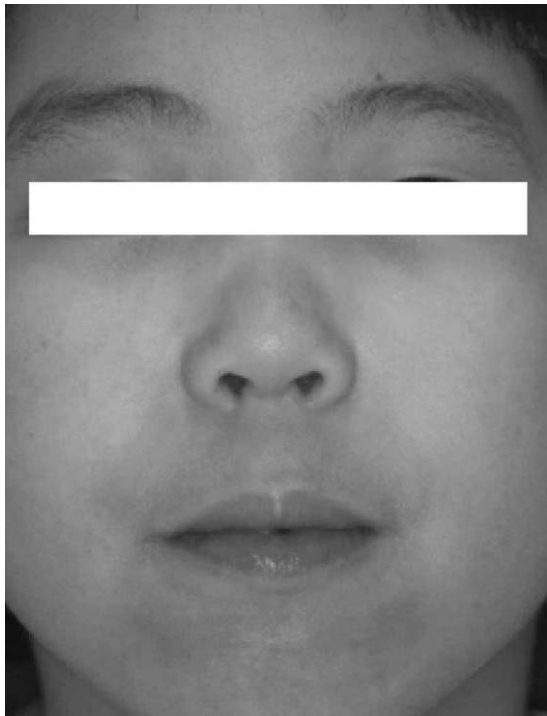


図 3 顔面写真.

顔面・鼻骨の平坦と前傾鼻孔がみられる.

工的に後部硝子体を作製した. また, 8時から10時にかけて鋸状縁断裂を認めた. 液空気置換の後, 格子状変性巣および裂孔周囲に眼内光凝固を施行した. 強膜内陥術(#286 シリコンタイヤを外直筋付着部から7.5 mm幅で縫着)および輪状締結術(#240 シリコンバンドを角膜輪部から10 mmの位置に縫着)を併用し, シリコンオイルを注入して手術を終了した. シリコンオイル下にて網膜の完全復位が得られ, 2008年6月13日退院となった. 通院加療中, 右眼白内障の進行を認めるものの網膜の再剥離がないことを確認, また左眼の格子状変性巣内に網膜の菲薄化も認められたため, 右眼シリコンオイル抜去および左眼の網膜光凝固術を目的に2回目の入院となった. 2008年11月19日, 右眼の水晶体再建術と眼内レンズ挿入術およびシリコンオイル抜去術, 左眼の網膜光凝固術を施行した. 現在の視力は右(0.2), 左(1.2)であり, 両眼とも網膜剥離はみられない(図4).

Ⅲ 考 按

Stickler 症候群は1965年 Stickler ら¹⁾により報告され, その原因はコラーゲン遺伝子の突然変異と考えられている. コラーゲンは構造的強さの維持に重要であり, 眼においては, 光学環境の立体構造を保つために重要な役割を果たしている⁷⁾. コラーゲン分子は, すべての組織において三重螺旋構造をもち, 3つのポリペプチド鎖で構成されている. また, 現在コラーゲンは27種認められ, そのうち40個の遺伝子が特定されている⁷⁾. 眼

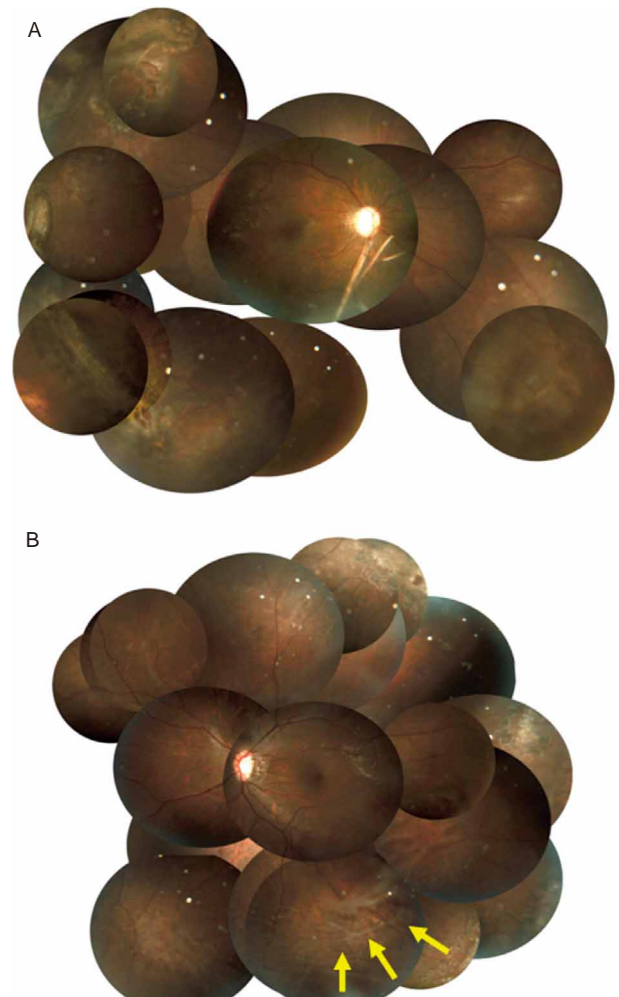


図 4 右眼シリコンオイル抜去後3か月.

A: 右眼, B: 左眼. 右眼の網膜は復位している. 左眼は, 格子状変性巣を囲みレーザー光凝固斑が認められる. 格子状変性と一致した Weiss ring 様の glia 組織がみられる(矢印).

においては, 少なくとも22種のコラーゲンがあり⁸⁾, 軟骨と硝子体に特徴的なコラーゲンは, タイプII, V/XI, VI, IXおよびXXVIIである. *COL2A1*によってコード化されるタイプIIと*COL11A1*および*COL11A2*によってコード化されるタイプXIの変異が, Stickler 症候群を引き起こす. Stickler 症候群の大部分が*COL2A1*の遺伝子異常であり, 遺伝子は染色体12q13にある⁴⁾. 近年, 臨床的に眼の表現型に基づいて Stickler 症候群は, 3つに分類されている. I型は硝子体内に膜状の構造物を, II型はビーズ状の構造物を認め, 眼所見を伴わない場合はIII型である. 本症例では, 3歳時から強度近視がみられ, 硝子体コラーゲンの異常によると考えられる硝子体の液化や前部硝子体に膜型硝子体がみられた. また, 母親の強度近視は偶然に合併したものと考えられ, 妹の眼疾患の有無は不明であるが, 弟妹とも口蓋裂があることから, 父親が, 口蓋裂と眼疾患を引き起こす常染色体優性遺伝性疾患の遺伝子異常を有する可能性が

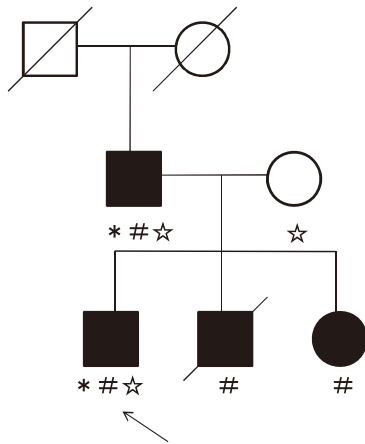


図 5 家系図.

矢印は発端者。*：網膜剥離，#：口蓋裂，☆：強度近視を合併。父方の父は 67 歳で死亡しており，詳細は不明，父方の母は強度近視などの眼症状はない。

高い(図 5)。患児に口蓋裂の既往や顔面の異常も認められたことから，我々は本症例を I 型 Stickler 症候群と診断した。Stickler 症候群に伴う網膜剥離は，コラーゲンの変性による硝子体の液化や小児期からの強度近視により⁹⁾，比較的若年での発症が多い¹⁰⁾¹¹⁾。一般的に小児の網膜剥離は，硝子体剥離がないことから¹²⁾，進行が遅く扁平な剥離を多く認めるが，本症候群による網膜剥離は，硝子体の強い液化により進行性で胞状性の剥離を来しやすい。

裂孔原性網膜剥離の治療には，古くから強膜内陥術や輪状締結術の併用が用いられてきた¹³⁾。近年，硝子体手術は，その進歩により網膜剥離の治療法の 1 つの選択肢となっている¹⁴⁾。Stickler 症候群に伴う網膜剥離は，網膜硝子体の癒着が強固なため，通常強膜バックリング手術では復位困難な症例が多く，確実な復位を得るために，硝子体切除術に加え，残存硝子体に対して輪状締結術を行うことが有効である¹⁰⁾。Abeyasiri ら¹⁵⁾は Stickler 症候群に伴う剥離に対し，強膜内陥術(66.7%)と比較して硝子体手術(84.2%)における復位率の有効性を報告している。本症例においても，格子状変性巣では網膜硝子体癒着が強固であり，変性巣から周辺部への人工的後部硝子体剥離は困難であった。さらに鋸状縁断裂も認められ，硝子体手術に加え強膜内陥術と輪状締結術を併用した。また，小児であることから術後の体位制限が困難と考え，シリコンオイル注入をすることで網膜の復位を得ることができた。このように広範囲に変性巣を認め，多数の網膜裂孔を有する網膜剥離を発症した Stickler 症候群では，硝子体手術と強膜内陥術や輪状締結術の併用手術が，その治療をするにあたり第一選択と考えている。

右眼のシリコンオイル抜去を目的とした 2 回目の入院の際，左眼の飛蚊症を訴えていた。入院時検査にて，左眼の不完全後部硝子体剥離が起きており，Weiss ring

を確認できた。また，上耳側の格子状変性巣近傍に Weiss ring 様の glia 組織もみられ(図 4B，矢印部分)，その形状は格子状変性と一致していた。Stickler 症候群は，両眼に網膜剥離を発症することも多く¹⁶⁾，網膜剥離の予防として，Leiba ら¹⁷⁾は網膜冷凍凝固術や光凝固術が有効と報告している。本症例においても，左眼に不完全後部硝子体剥離の発症がみられ，一部の格子状変性巣に後部硝子体剥離が起きていたことから，左眼の網膜剥離の予防としてすべての格子状変性巣に網膜光凝固術を施行した。今回，左眼に起きた硝子体剥離は，その後の経過で，ほぼすべての変性巣部分に起きている。硝子体の著しい液化は，格子状変性巣上での硝子体剥離を引き起こすきっかけとなっている可能性もある。変性巣周囲の硝子体の液化や網膜と硝子体の関係についての組織学的または形態学的な構造が明確になれば，近視眼で見られるような網膜裂孔の発症原因の究明や治療に貢献する可能性もあると考える。しかし Stickler 症候群で見られる変性巣が，いわゆる近視眼に起こる格子状変性と同様の変化なのかは不明であり，今後の検討課題と思われる。

我々は本症例を I 型 Stickler 症候群と診断したが，確定診断には *COL2A1* もしくは *COL11A1* 遺伝子変異の証明が必要であると考え，現在検索中である。日常の診療における小児の網膜剥離は，その診断をするうえで Stickler 症候群も念頭に置き，詳細な家族歴や既往歴の聴取とともに，しっかりとした全身所見および眼所見の把握が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, et al : Hereditary Progressive arthro-ophthalmopathy. Mayo Clin Proc 40 : 433—455, 1965.
- 2) Francomano CA, Liberfarb RM, Hirose T, Maumenee IH, Streeten EA, Meyers DA, et al : The Stickler syndrome : evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen. Genomics 1 : 293—296, 1987.
- 3) Snead MP, Yates JR : Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. J Med Genet 36 : 353—359, 1999.
- 4) Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, Lane C, Nicol M, Harper PS, et al : Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. Am J Hum Genet 67 : 1083—1094, 2000.
- 5) Knobloch WH : Inherited hyaloideoretinopathy and skeletal dysplasia. Trans Am Ophthalmol Soc 73 : 417—451, 1975.
- 6) 高島敬忠 : II. 染色体異常・先天異常, 24. Stickler 症候群と Pierre Robin 症候群. 小児内科 21 : 122—123, 1989.

- 7) **Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, 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.
 - 8) **Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E** : Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res* 23 : 403—434, 2004.
 - 9) **Halfter W, Winzen U, Bishop PN, Eller A** : Regulation of eye size by the retinal basement membrane and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 3586—3594, 2006.
 - 10) 曾和万紀子, 植木麻理, 堂島りつ子, 南 政宏, 菅澤 淳, 池田恒彦, 他 : 網膜剝離をきたした Stickler 症候群の 2 例. *臨眼* 59 : 1125—1129, 2005.
 - 11) 遠藤悠美子, 斎藤 航, 古館直樹, 大野重昭 : Stickler 症候群の親子例. *臨眼* 61 : 1271—1275, 2007.
 - 12) **Rumelt S, Sarrazin L, Averbukh E, Halpert M, Hemo I** : Paediatric vs adult retinal detachment. *Eye* 21 : 1473—1478, 2007.
 - 13) **Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ** : The scleral buckling procedures. I. Surgical techniques and management. *AMA Arch Ophthalmol* 58 : 797—811, 1957.
 - 14) **Sodhi A, Leung LS, Do DV, Gower EW, Schein OD, Handa JT** : Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol* 53 : 50—67, 2008.
 - 15) **Abey Siri P, Bunce C, da Cruz L** : Outcomes of surgery for retinal detachment in patients with Stickler syndrome : a comparison of two sequential 20-year cohorts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1633—1638, 2007.
 - 16) **Parma ES, Korkko J, Hagler WS, Ala-Kokko L** : Radial perivascular retinal degeneration : a key to the clinical diagnosis of an ocular variant of Stickler syndrome with minimal or no systemic manifestations. *Am J Ophthalmol* 134 : 728—734, 2002.
 - 17) **Leiba H, Oliver M, Pollack A** : Prophylactic laser photocoagulation in Stickler syndrome. *Eye* 10 (Pt 6) : 701—708, 1996.
-