

# 網膜色素変性診療ガイドライン2026

厚生労働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班(研究代表者:近藤峰生)網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長:池田康博(宮崎大学)

委員:近藤寛之(産業医科大学)、林孝彰(慈恵医科大学)、前田亜希子(神戸アイセンター)、西口康二(名古屋大学)、平見恭彦(神戸アイセンター)、藤波芳(東京医療センター)、大石明生(長崎大学)、村上祐介(九州大学)、秋山雅人(九州大学)、平形寿彬(順天堂大学)、秋葉龍太郎(千葉大学)(順不同)

## 13 I 定義, 病因, 疫学

### 14 1. 定義

15 網膜色素変性(retinitis pigmentosa : RP)は, 主に視細胞および網膜色素上皮細胞を  
16 原発とした進行性の広範な変性がみられる遺伝性の疾患群である。多くは病初  
17 期に杆体の変性が現れる。杆体の変性が先行し, 徐々に錐体の変性が生じるものを  
18 杆体錐体ジストロフィと称するが, RPは一般にこれと同義的に理解されている。こ  
19 れらとともに, 生後早期に網膜変性を発症するLeber先天盲, 感音難聴を合併するUs  
20 her症候群や全身疾患に合併するもの, 脈絡膜の変性を主体とするものなども含めて  
21 「網膜色素変性とその類縁疾患」と一括りにして記載されることもある。錐体の機能  
22 障害から始まる錐体(杆体)ジストロフィおよび, 眼底の黄斑に両眼性, 進行性の病  
23 変を呈する黄斑ジストロフィは別の疾患群として区別されることが多い。RPIは, 201  
24 5年1月1日より国が定める110疾病の指定難病の一つに認定された(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/337>)。

26

### 27 2. 病因

28 遺伝子異常によって起こり, 多くはメンデル遺伝形式をとる。RPと関連する遺伝  
29 子が, 100種類以上報告されている(<https://retnet.org>)。RPIに関連する遺伝子の多  
30 くは, 視覚サイクル, 光シグナルトランスダクションなどの機能, 視細胞の構造や  
31 維持に関連するもの, 網膜色素上皮で働く遺伝子であるが, 機能が未解明なものも  
32 少なくない。常染色体顕性(AD : 10~23%程度), 常染色体潜性(AR : 20~35%程度), X  
33 連鎖性(XL : 1.5~5%程度)のいずれかの遺伝形式を取るが, 家系内に他の発症者が確  
34 認できない孤発性(sporadic : 48~63%程度)も存在する<sup>1)2)</sup> (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/196>)。孤発性のなかには常染色体潜性が多く含まれていることが報告さ  
35 れている<sup>3)</sup>。

37

### 38 3. 疫学

#### 39 1)有病率

40 特定医療費(指定難病)受給証所持者数は, 2014年度の29,330人をピークに減少傾  
41 向で, 2023年度は20,687人である(難病情報センターホームページ : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)。本邦では4,000~8,000人に一人の割合で発症するとされ  
42 ているが, 患者総数は少なくとも3万人を超えていると推定される。

43

## 2) 人種差

疾患頻度に関する人種差は小さく、社会の婚姻に関連する習慣や宗教に基づく近親婚の頻度に影響を受ける。世界的にも3,000～5,000人に1人の割合で発症するとされている<sup>4)5)</sup>。原因となる遺伝子変異の頻度には違いがある。本邦ではEYS遺伝子(常染色体潜性RP)の変異が最も多く、解決症例の30～50%を占める<sup>1)6)7)</sup>。その他に、USH2A(常染色体潜性RP)、RPGR(X連鎖性RP)、RHO(常染色体顕性RP)の頻度が高い<sup>1)6)7)</sup>。

## 3) 性差

常染色体遺伝を示すものでは、性差はほとんどない。X連鎖性遺伝の場合は、女性の保因者はまったく症状がないものから、発症するものまで個人差がある。

## 4) 本邦の視覚障害に占める頻度

18歳以上では、2019年度にあらたに視覚障害による身体障害者手帳を取得した約1万6千人のうち、RPは2,145人(13.0%)で緑内障(40.7%)に次ぐ第2位で、その約70%が1級と2級である<sup>8)</sup>。

# II 病型分類

RPの分類は、日本では臨床所見を判定基準の中心に据え、典型的な臨床所見を呈する定型RPと非定型RPに分類されてきたため、本ガイドラインも、従来の判定基準に則った分類を採用し、定型RP(杆体錐体ジストロフィ)、非定型RP、全身疾患に合併するRPに分類した(表1)。しかしながら、分子遺伝学の進歩により、RPの原因遺伝子が数多く明らかになったことで、遺伝子異常やこれによって生じる分子生物学的あるいは生化学的な異常を基準として分類を試みることが、今後必要になってくると考えられる。

## 1. 定型RP:杆体錐体ジストロフィ

杆体が先行して障害され、それに遅れて錐体が障害を受けるタイプ。周辺部の視野障害とともに、視力低下、中心付近の網膜感度の低下、色覚異常を比較的早期から生じる場合がある。暗順応網膜電図(electroretinogram:ERG)(杆体応答、フラッシュERG)の振幅低下に加えて、明順応ERG(錐体応答、フリッカーERG)は種々の程度の低下が認められる。光干渉断層計(optical coherence tomography:OCT)では比較的早期から黄斑部周囲網膜の外層構造に変化が生じる。このうち、杆体の障害が中心で、錐体は末期まで障害を受けないサブタイプがあり、求心性視野狭窄が高度な状態でも中心視力が保たれる症例が多い。また、OCTでも黄斑部周囲網膜の外層構造は比較的広い範囲で保たれている。早期から視野欠損とともに視力低下が起る症例とは明らかに視力予後が異なることには留意が必要である。

## 78 2. 非定型RP

### 79 1) 無色素性RP

80 RPの眼底に特徴的な色素沈着が認められないタイプ。年齢が進むと色素沈着が目  
81 立つようになる症例も多く、若年者の場合は定型RPの初期の眼底を観察している可  
82 能性もある。

### 83 2) 片眼性RP

84 片眼にのみRPが認められるタイプ、もしくはRPの病期に大きな左右差が認められ  
85 るタイプ。続発性の網膜変性との鑑別が必須となる。

### 86 3) 区画性RP

87 両眼対称性に1もしくは2象限の限られた網膜にのみ特徴的な色素沈着を認めるタ  
88 イプ。進行は緩やかで、夜盲や視野障害などの自覚症状が乏しい症例も多く、多く  
89 は予後良好である。ERGは比較的保たれている症例が多い。

### 90 4) 中心型RP、傍中心型RP

91 暗順応ERG(杆体応答、フラッシュERG)の振幅低下に比較して、明順応ERG(錐体  
92 応答、フリッカーERG)の振幅低下の程度は軽い、網膜病変と視野異常が中心あ  
93 るいは中心付近から生じるタイプ。夜盲は軽い。自覚症状がほとんどない症例から  
94 視力低下を比較的早期より認める症例まであり、病変の生じる場所によって視力の  
95 予後はさまざまである。錐体杆体ジストロフィやStargardt病などとの鑑別は難  
96 しい場合がある。

### 97 5) 白点状網膜症

98 黄斑部を除く網膜に白色から黄色の点状の孤立性病変を幼少時より認め、加齢と  
99 ともに密度が増加していく。定型RPと同様に進行性であり、色素沈着や網膜血管  
100 の狭小化を伴い、夜盲や視野狭窄などの症状を認める。ERGの振幅低下も認める。非  
101 進行性の夜盲が認められる眼底白点症(白点状眼底)との鑑別が必要である。

102

## 103 3. 全身疾患に合併するRP

### 104 1) 繊毛病(ciliopathy)

105 繊毛病は、多くの細胞に存在する毛状の細胞小器官である繊毛の機能不全によって  
106 生じる疾患である。網膜においては、視細胞の内節と外節をつなぐ「視細胞繊毛」

107 が障害されるとともに、他の細胞に存在する繊毛も影響を受けることで、RPが全身  
108 疾患の症状のひとつとして発症する。

109 i) Usher 症候群

110 難聴にRP を伴うUsher 症候群はRPとは別に、国が定める110 疾病の指定難病の一つ  
111 に該当する(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3146>)。内耳に存在する有毛細胞の繊  
112 毛と視細胞繊毛に共通する病態が推定されている。難聴の程度は中等度から重度ま  
113 でと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。

114 日本における2018年の調査において人口10 万人あたり約0.4人の頻度と推定され  
115 ている。常染色体潜性遺伝性疾患であり、以下の3つのタイプが存在する。タイプ  
116 1：先天性の高度から重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症  
117 状は10歳前後より生じる。タイプ2：先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は  
118 思春期以降に生じることが多く、前庭機能は正常である例が多い。タイプ3：進行性  
119 の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期はさまざまであ  
120 る。原因遺伝子は、タイプ1では*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*, *CIB2*, タ  
121 イプ2では*USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*, タイプ3 では*CLRN1*などが同定されている。ま  
122 た、一部の原因遺伝子では、難聴を伴わないRP においても病的バリエーションが検出さ  
123 れることがある。

124 ii) Bardet-Biedl症候群

125 肥満、RP、性器発育不全、精神遅滞、指趾の奇形(多指症、合指症)を主徴とする常  
126 染色体潜性遺伝性疾患である。黄斑の萎縮が比較的早期に認められ、視力が低下す  
127 る症例が多い。常染色体潜性遺伝性疾患であり原因遺伝子としては、*BBS1*や*BBS10*な  
128 どがある。

129 iii) Senior-Løken症候群

130 尿細管上皮細胞の繊毛機能低下によるネフロン癆とRPの2つの主要な特徴を持つ疾患  
131 であり、特に思春期までに腎不全が進行する若年型の頻度が優勢である。常染色体  
132 潜性遺伝性疾患であり、原因遺伝子としては、*NPHP1*, *IBCB1(NPHP5)*, *CEP290(NPHP*  
133 *6)*などがある。

134 iv) Alström症候群

135 *ALMS1*遺伝子の病的バリエーションにより発症する、視覚障害、難聴、肥満、糖尿病、心  
136 筋症などを呈する稀な常染色体潜性の遺伝形式をとる多臓器性繊毛病である。

137 v) Joubert症候群

138 小脳虫部の欠損あるいは低形成と、発達の遅れ、筋緊張低下、呼吸の異常、眼球運  
139 動の異常などの症状を示す症候群で、*CEP290*を含む繊毛に関する多数の原因遺伝子  
140 が知られている。

142 2) 先天性代謝異常

143 i) ライソゾーム病

144 ・ムコ多糖症I型(Hurler症候群)

145 α-L-イズロニダーゼの先天的な欠損により発症する常染色体潜性遺伝性疾患であ  
146 る。RPに加え、ムコ多糖症に共通するGargoyle 顔貌、知能障害、水頭症、感音性  
147 難聴、関節拘縮、ヘルニア(臍、鼠径)などが認められる。その他の眼所見として  
148 は、進行性の角膜実質混濁や緑内障が認められることがある。

149 ・ムコ多糖症II型(Hunter症候群)など

150 イズロン酸-2-スルファターゼの先天的な欠損によるX連鎖性遺伝性疾患である。RP  
151 に加え、ムコ多糖症に共通するGargoyle 顔貌、知能障害、水頭症、感音性難聴、関  
152 節拘縮、ヘルニア(臍、鼠径)などが認められる。その他の眼所見としては、進行性  
153 の角膜実質混濁や緑内障が認められることがある。

154

155 ii) ペルオキシソーム病

156 ・成人型Refsum病

157 フィタン酸代謝異常によってRP、末梢神経障害、小脳失調、魚鱗癬などを呈する。  
158 体内に蓄積するフィトン酸やレプタノ酸などの長鎖脂肪酸を制限する食事療法が有  
159 効な稀な常染色体潜性遺伝性疾患である。20歳前後に発症する。原因遺伝子は $PHYH$ 、 $PEX$ が知られている。

160 ・乳児型Refsum病

161 ペルオキシソーム機能の欠損によりプチル酸やフィトン酸などの脂肪酸が体内に蓄  
162 積し、出征直後から重度の神経障害、肝障害、顔貌異常などを呈する常染色体潜性  
163 遺伝性疾患である。眼症状としてRP、眼振がみられることがある。原因遺伝子は $PEX1$   
164 を含む $PEX$ 遺伝子が知られている。

165

166

167 iii) 脂質代謝異常症

168 ・無β-リポタンパク血症(Bassen-Kornzweig症候群)

169 先天性脂質輸送異常症で、アポBを介したリポタンパクの形成が障害されるため、脂  
170 質や脂溶性ビタミンの吸収不良がある。RPに加え、出生後早期から脂肪便、発達遅  
171 滞、運動失調、低身長などを呈する。脂溶性ビタミン補充や中鎖脂肪酸中心の食事  
172 療法が有効である。常染色体潜性の遺伝形式をとり、原因遺伝子としてMTTPが知ら  
173 れている。

174

175 iv) ミトコンドリア病

176 ・Kearns-Sayre症候群

177 進行性の外眼筋麻痺に胡麻塩状眼底を呈するRPと心伝導障害を合併する。孤発型。  
178 小児期から成人で発症。その他の眼所見として、眼瞼下垂が認められる。

179

### 3) 筋ジストロフィ

#### i) 筋強直性ジストロフィ

成人に多い常染色体顕性遺伝性疾患で、筋強直、筋力低下を主徴とし、心伝導障害など多臓器に合併症を生じる。眼科領域では白内障、RPを伴うことが知られている。

### 4) その他

Alagille症候群、Cockayne症候群、Hallervorden-Spatz症候群、Rud症候群など、まれな疾患との合併も報告されている。

## III 診断

### 1. 診断基準(認定基準)

RPの認定基準を表2に示す。指定難病の申請に際して必要な臨床調査個人票の記載は、2015年1月1日からは都道府県知事に指定された「難病指定医」の資格を持つ医師のみが行うことができる。

### 2. 自覚症状

#### 1) 夜盲

夜間や暗所での視力低下や、暗順応の遅延は最初に現れる症状の一つであるが、発症時期はさまざまである。杆体機能の低下により早期から自覚する場合もあれば、杆体の減少が進行して自覚する場合が想定される。生活環境によってはほとんど自覚していない例もあるが、経過とともに進行を訴える。

#### 2) 視野狭窄

中間周辺部視野の障害を成人になって自覚する例が多い。視野の欠損はより周辺に広がっていくとともに、中心近くにも及ぶ。進行例では、しばしば中心にのみ視野が残存する。一部に下方の視野が広く残存するものがある。多くは左右対称性の変化を示す。実際には、患者自身は視野障害として自覚していないことも多く、人によくぶつかる、急に人や物が目の前に現れる、よくつまづくなどを経験していることも多い。



### 211 3) 視力低下

212 視力障害の現れかたはさまざまで、かすみ感、コントラストの弱い文字や罫線の読  
213 みとりの困難、像の一部の欠損、歪みなどの訴えがある。定型RPでは、初期には杆  
214 体の変性のみであるために、視力障害はみられないことが多い。病気の進行に伴  
215 い、錐体の変性が生じてくると視力障害が出現する。また、黄斑部の病変を合併し  
216 た場合も視力低下を生じる可能性がある。

217

### 218 4) 羞明・昼盲

219 視力障害と関連する症状として羞明(眩しさ)を訴える例が多い。昼盲は夜盲と対照  
220 的な症状で、明所での視覚障害を特徴とする。いずれも、錐体機能障害の表れと考  
221 えられる。白内障による光の散乱に伴う羞明や昼盲と、網膜機能障害に伴うものと  
222 の鑑別は重要である。

223

### 224 5) その他の眼症状(霧視、光視など)

225 視力障害が顕著になるとともに、外界と関係なく色のついた光や点滅する光のよう  
226 なものを感じることがある。一過性のものもあれば、終日続くものもある。黄斑の  
227 変性、黄斑上膜や黄斑牽引症候群の合併により、左右の像の大きさの違いや変視、  
228 歪視を自覚する。

229

## 230 3. 予後

231 一般的に、病状の進行は緩徐であり、発症から失明に至るまでには数十年を要する  
232 ことが多い。進行速度には個人差があり、30～40代で失明に至る例もあれば、80歳  
233 になっても支障のない視力を保つ例もある。進行速度には原因遺伝子や病的バリア  
234 ントの種類が関与するが、同一家系内でも進行速度に差が見られることは少なく  
235 ない。黄斑部の視細胞変性の進行に応じて、周辺視野の狭窄とは独立した形で、中心  
236 暗点が現れ視力障害を来す例もある。

237

## 238 4. 問診

### 239 1) 現病歴

240 発症(自覚症状出現)の時期、過去の最高視力を含めた視力の推移、夜盲、昼盲、視  
241 野狭窄の出現の時期や症状の進行について聴取する。20～40歳代に症状を自覚する  
242 ことが多いが、発症時期は幼児から壮年に至るまで多様である。

243



244 2) 既往歴

245 網膜炎症性疾患の有無，全身疾患の有無，治療歴，外傷歴，食習慣，薬物摂取の有  
246 無（抗精神病薬，クロロキン製剤），癌の治療歴が必要になる．鑑別のため，聴力障  
247 害，小児期の手術例（多指症など）や神経疾患有無の確認を行う．  
248

249 3) 家族歴

250 家系構成員，発端者と類似した症状を持つ構成員の有無について聴取する．同じ家系  
251 内において，黄斑・錐体ジストロフィや夜盲として診断を受けている構成員がいる  
252 可能性もある．また，家系内の近親婚有無，出身地も参考となる．  
253

254 5. 眼科学的検査

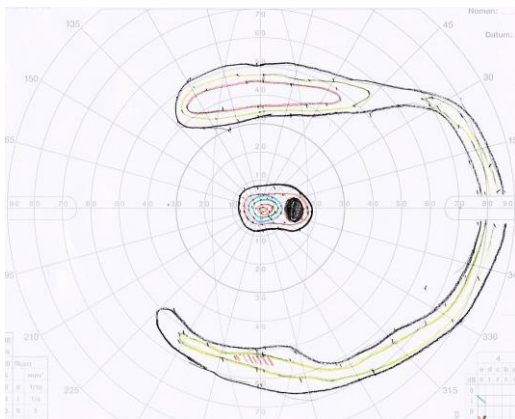
255 1) 視力検査

256 裸眼視力と矯正視力を測定する．RPでは，視力検査表の種類や室内の照明などの影  
257 響を受けやすい．また，視野狭窄のため，視標を見つけることが困難な場合があ  
258 る．  
259

260 2) 視野検査

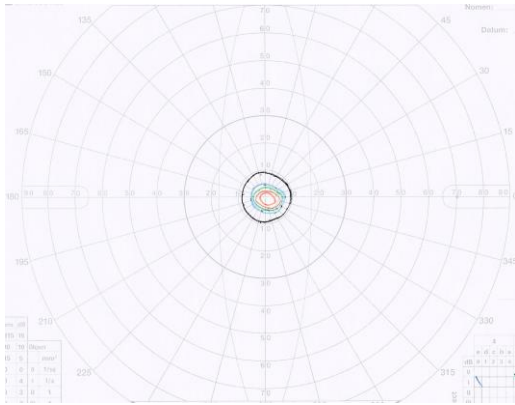
261 i) 動的量的視野検査

262 Goldmann型視野計が主に用いられる．初期から中期の段階では，網膜変性部位に一  
263 致して，輪状，地図状暗点がみられ，末期には求心性視野狭窄が認められる（図1，  
264 2）．中心型RPでは中心暗点を認める．病初期の視野狭窄のスクリーニングに有用で  
265 あるとともに，周辺部を含めた視野全体の状態の把握ができるため，視野障害の程  
266 度判定に用いられている．視野狭窄の進行の定量化や，治療効果の判定には，検査  
267 結果のばらつきが課題となることがある<sup>9)10)</sup>．



268 図1. Goldmann視野検査．輪状暗点（右眼）  
269

270



271

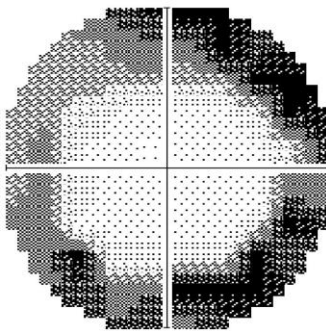
272 図2. Goldmann視野検査. 求心性視野狭窄(右眼)

273

### 274 ii) 静的視野検査

275 中心30度または10度の評価に用いられる(図3). 定量化された測定結果が得られるため、中等度以上に進行した症例においては、視野変化を定量的に求めることに適している. Humphrey視野計(Humphrey field analyzer : HFA)を用いHFA10-2プログラムで計測した場合、視力予後や視機能の評価にmean deviation (MD)値や中心4点の網膜感度を用いた解析が有用である<sup>11)-13)</sup>.

280



281

282 図3. ハンプリー視野検査(中心10度). 求心性視野狭窄.

283

### 284 3) 細隙灯顕微鏡検査

285 本検査では、角膜、前房、水晶体、前部硝子体や眼底を詳細に観察する.

#### 286 i) 角膜

287 典型的なRPと直接関連する角膜合併症の報告はないが、類縁疾患であるLeber先天盲  
288 には円錐角膜を合併しうることが報告されている. また、クリスタリン網膜症で  
289 は、角膜にも微細な閃輝性の結晶沈着物を認めることがある.

290

ii) 前房・隅角

急性緑内障発作を生じた症例が約1%であったと報告されている<sup>14)</sup>。またZinn小体脆弱化による水晶体亜脱臼や脱臼に伴い、急性緑内障発作を生じる症例がある。初診時ならびに経過観察中に散瞳前の前房深度と閉塞隅角の有無を確認することは重要である。原発性閉塞隅角緑内障の発症リスクが網膜色素変性患者で高いことが報告されている<sup>15) 16)</sup>。

iii) 水晶体

RP患者は加齢による影響と比較し、比較的若年から白内障が認められる。後囊下混濁は特徴的で約50%の患者に認められると報告されている<sup>17)</sup>。また、Zinn小帯脆弱化による水晶体動揺、水晶体亜脱臼や脱臼が認められる場合がある<sup>18)</sup>。白内障術後においては、嚢胞様黄斑浮腫(cystoid macular edema : CME)が発生する割合は10-14%と高く<sup>17)</sup>、後発白内障や前囊収縮も高頻度に認められる。

iv) 前部硝子体

スリット光を細くして水晶体の後方を観察すると前部硝子体に混濁がみられる症例がある。また前部硝子体内に細胞を認めることがある<sup>19)</sup>。

4) 眼底検査

典型的な所見として、粗造な網膜色調に加え、周辺部網膜に骨小体様や点状、斑状の色素沈着があるが、認められないこともある(図4)。多くの場合、網膜血管は狭細化している。また、視神経乳頭の蠟状蒼白化示す症例もある。症例によっては、CME、網膜上膜、黄斑円孔、中心窩分離のような黄斑部病変を伴うことがある。区画性RPの場合は、左右眼対称に一部の区画のみに変性所見がみられ、時にほとんど進行しない例もある。

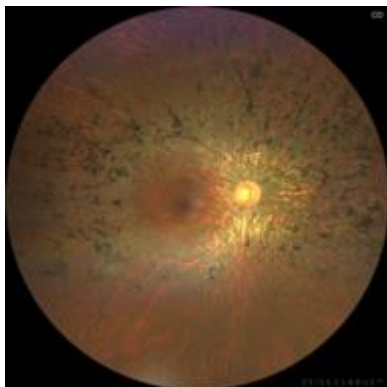
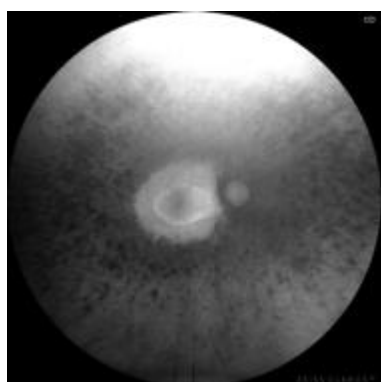


図4. 眼底写真(右眼)。骨小体様沈着、網膜色素上皮萎縮、多発する白点、網膜血管の狭小を認める。

## 320 5) 眼底自発蛍光

321 眼底自発蛍光(fundus autofluorescence : FAF)は、網膜色素上皮の機能を反映して  
322 おり、初期には過蛍光を、網膜色素上皮の障害が高度になる末期には障害部位に一  
323 致して低蛍光を示す(図5)。また、定型例では黄斑周囲にリング状にFAFの過蛍光領  
324 域がみられ、リング内側境界より内側では、エリプソイドゾーンおよび外境界膜が  
325 存在し、網膜外層は保たれている。リングに一致する部位ではエリプソイドゾーン  
326 は消失し、リングの外側では外境界膜も消失し、網膜外層は菲薄化している<sup>20)</sup>。FAF  
327 は非侵襲的な検査で、網膜色素上皮の変化をより明瞭に捉えることができるため、経  
328 過観察に有用である。



329 図5. 眼底自発蛍光(右眼)。網膜色素上皮の変性に伴う低蛍光、網膜色素上皮の機能異常に  
330 伴う黄斑周囲のリング状の過蛍光を認める。  
331  
332

## 333 6) OCT

334 近年、OCTはRPの臨床でも広く使用されている。OCTでは視細胞外節の消失やそれに  
335 続発する視細胞体の変性による外顆粒層の菲薄化、網膜色素上皮の障害などを直接  
336 に観察することができ、病状の把握、病態の理解などにも大きく貢献している(図  
337 6)。特に、エリプソイドゾーン(EZライン)が病状の進行に伴いその連続性を失い、  
338 やがて消失する。さらに視細胞の障害が進むと外境界膜が消失し、外顆粒層が菲薄  
339 化する<sup>21)22)</sup>。しばしばRPに合併するCMEや黄斑上膜は検眼鏡的には観察が難しい場合  
340 もあり、OCTが有用である<sup>23)24)</sup>。その他、黄斑円孔、中心窩分離症といった黄斑病変  
341 が合併することがある(図7, 8)。RPの網膜所見を検眼鏡的に十分に観察し、視野や  
342 ERGなどの機能検査と合わせて総合的に評価することが重要と考えられる。

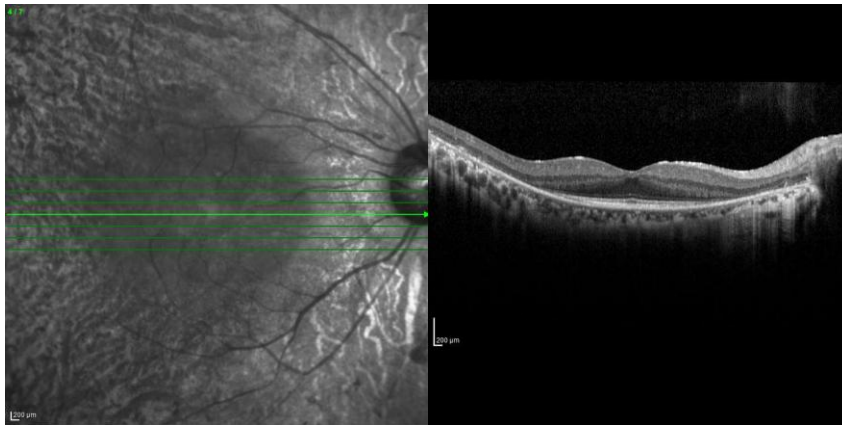


図6. OCT画像(右眼). 黄斑部周辺の網膜外層萎縮を認める.

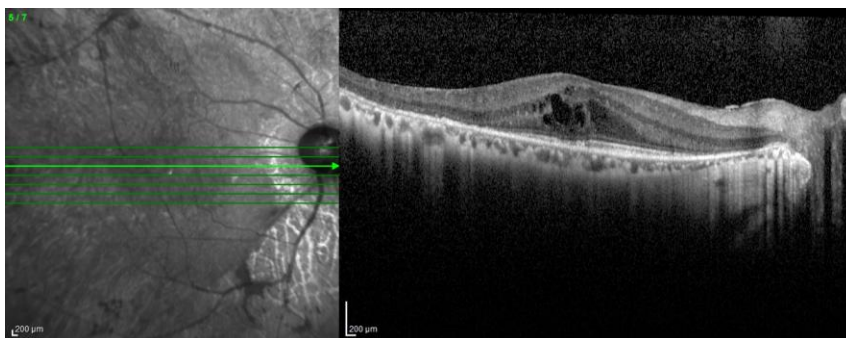


図7. OCT画像(右眼). 網膜色素変性に生じた黄斑浮腫

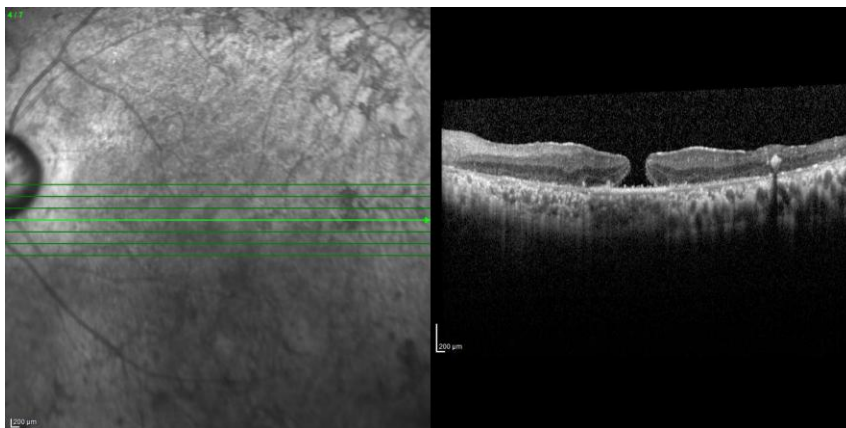


図8. OCT画像(左眼). 網膜色素変性に生じた黄斑円孔

## 7) 全視野網膜電図(full-field ERG)

多くの場合では, 初期から消失型もしくは減弱型のERG波形を示す(図9). 杆体応答は錐体応答よりも早期かつ強く障害される. 錐体応答が優位に障害されている場合には, RP以外の疾患を疑うべきである. 診断確定および指定難病の新規申請の際には必須の検査である. 網膜色素上皮の色調が変化をする自己免疫網膜症や網脈絡膜に生じる炎症性疾患は, しばしば眼底所見だけでは鑑別が困難なことがあり, その際にはERGが有用となる. 一方, RP以外の網膜変性疾患も進行すると眼底所見もERG



所見もRPと類似することは多く、ERGは診断に有用である。全視野網膜電図(full-field ERG)を用いて杆体・錐体の両者の波形を記録するとより鑑別に有用である。

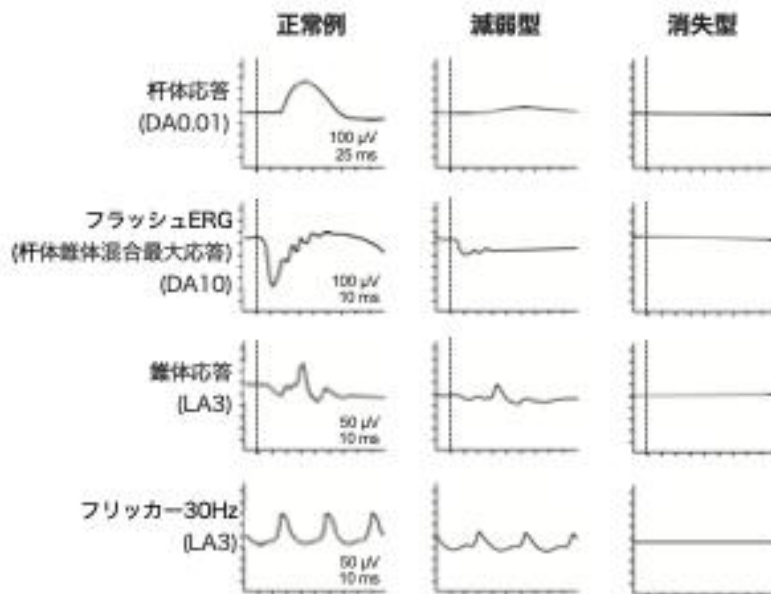


図9. 全視野網膜電図. 網膜変性の進行度, 変性の範囲などが波形に影響する.

## 8) 色覚検査

仮性同色表, Farnsworth dichotomous test panel D-15(パネルD-15), Farnsworth-Munsell 100 hue test (100ヒューテスト)による検査が用いられる。視力低下がある例では色覚障害を伴うことが多く、後天青黄色異常が高頻度に検出される。錐体機能の低下とともに、色覚障害は強まる。

## 6. 遺伝学的検査

一般的に医療における遺伝学的検査は、遺伝子の塩基配列の変化や構造を検出することを目的とし<sup>25) 26)</sup>, 診断や予後の推定, カウンセリング, 治療の決定において重要性が高まっている<sup>27)</sup>。我が国では、2023年より遺伝性網膜ジストロフィの遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRDパネルシステム」が保険適用となった。82個の網膜ジストロフィの病因遺伝子に対して、重要情報をコードする領域(エクソン)の塩基配列を網羅的に解析可能なパネル検査である。しかし、2025年6月の時点では、同じく保険収載されたRPE65遺伝子治療の対象となりうる若年発症者のみが保険適用となっている。その他の患者については、自費検査もしくは一部施設で行っている遺伝子解析研究などにより検査可能であるが、いずれの場合も結果を直接診断に用いることはできない。また、検査結果の解釈は容易でない場合もあり、解釈は定められた基準をもとに複数の専門家によって行われることが望ましい<sup>28)</sup>。一方

で、遺伝子検査の陽性結果の特異度は高く、米国をはじめとする諸外国では、診断の確定、予後の予測、治療開発の推進などの目的で広く行われている。

## IV. 類縁疾患・鑑別診断

### 1. 遺伝性網膜ジストロフィ

#### 1) Leber 先天盲

1869 年に Leber によって報告された RP の類縁疾患で、生後早期(多くは生後 6 か月以内)より高度に視力が障害される。これまでに 26 種類以上の原因遺伝子が同定されており、ほとんどが常染色体潜性(潜性)遺伝の形式をとる。臨床所見は多様であるが、次の4つの臨床的な特徴を有する。生後早期からの高度な視機能障害、感覚性眼振、対光反射の欠如もしくは高度障害(黒内障瞳孔)、ERGの異常(消失型もしくは著しい減弱)である。自分の指などで眼球を押さえる行動も時に見られ、指眼現象と呼ばれる。眼底所見は症例によりさまざまである。

#### 2) コロイデレミア

網膜色素上皮、脈絡膜血管の萎縮による特徴的な黄白色の眼底所見を示すX連鎖性遺伝の類縁疾患で、幼少期より発症して、網脈絡膜萎縮は緩徐に進行する。*CHM* 遺伝子(*choroideremia*: *CHM*または*Rab escort protein-1*: *REP-1*)の病的バリエーションを認めることが多い。RPと同様に、幼少期より夜盲を自覚する経過が典型的で、進行性の視野障害、視力障害を呈する。視力は中期まで比較的良好に保たれるが、40歳を超えると大きく低下することが多い。視野検査では、初期は輪状暗点を示すが、後期には求心性狭窄を示す。蛍光眼底造影検査では、網膜色素上皮の萎縮により、脈絡膜血管が容易に透見できる。ERGは初期より振幅の低下を認める。

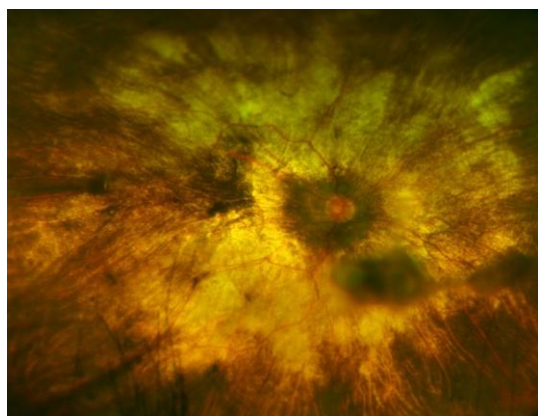


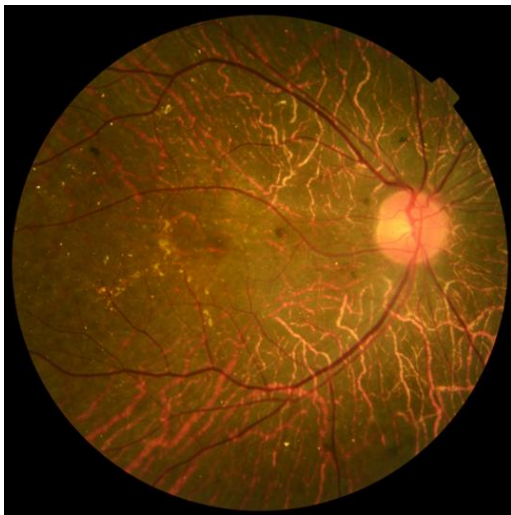
図10 コロイデレミアの症例 黄白色の眼底所見が特徴である



## 410 3) クリスタリン網膜症

411 網膜や周辺部角膜表層に閃輝性のクリスタリン顆粒の沈着を認める常染色体潜性  
412 (潜性) 遺伝の類縁疾患で, *CYP4V2* (*cytochrome P450 family 4 subfamily V member*  
413 *2: CYP4V2*) の病的バリエーションを認めることが多い. *CYP4V2* を発現する網膜色素上皮  
414 細胞が主に障害されることから, FAFでは斑状の低蛍光像がみられる. OCTでは網膜  
415 外層にOuter retinal tubulationが見られる頻度が高い. 臨床経過はRPと同様に,  
416 進行性の視野障害, 視力障害を呈する. 予後は症例によって異なるが, 中年期以降  
417 に視力が著しく低下することが多い.

418



419

420 図11 クリスタリン網膜症の症例 無数の閃輝性の沈着物を認める

421

## 422 4) 脳回状網脈絡膜萎縮

423 大脳表面のしわ: 脳回に例えられる特徴的な網脈絡膜萎縮像が周辺部網膜にみら  
424 れ, 後囊下白内障をしばしば合併する常染色体潜性(潜性) 遺伝の代謝性, 進行性疾  
425 患である. オルニチンアミノトランスフェラーゼ(Ornithine aminotransferase: OA  
426 T)の先天的, 遺伝的な欠損が原因として知られている. OAT 欠損のため, 著しい高  
427 オルニチン血症ならびに高オルニチン尿症がみられる. 初期症状として夜盲が認め  
428 られ, 進行性の視野狭窄と視力低下を認めるようになる.

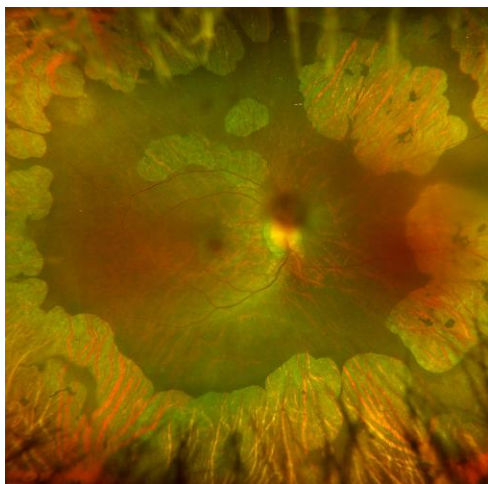


図12 脳回状網脈絡膜萎縮 周辺網膜を中心に境界明瞭な萎縮巣を認める

## 5) 錐体ジストロフィ

進行性の錐体障害を示し，杆体の機能は正常あるいは軽度の異常を示す．20～40代に両眼性の視力低下と色覚異常を生じる．他の自覚症状として羞明や昼盲が生じることもある．眼底異常が乏しい例もあるが，標的黃斑症 (bull's eye maculopathy) と称される特徴的な眼底所見を呈することが多い．明順応ERGは振幅低下を示すが，暗順応ERGは正常の場合も認められる．

## 6) 錐体杆体ジストロフィ

進行性の錐体障害に加え，徐々に進行する杆体の機能異常を伴うため，視力低下や色覚異常に加え，夜盲や周辺部の視野狭窄を生じる．錐体ジストロフィから進行する病態も存在する．眼底は黄斑部の萎縮病巣に加え，周辺部網膜の色素沈着を伴う変性を示し，進行例では定型網膜色素変性との鑑別が困難になる．明順応ERGの振幅低下が暗順応ERGよりも優位である．

## 7) Stargardt病

10～20 代に両眼性の視力障害を生じる．眼底は，黄斑部網膜と網膜色素上皮の萎縮の反射を示す網膜色素上皮の萎縮に加えその周囲に黄白色斑 (yellow-white fleck) を伴う場合もある．ERG所見は病期によりさまざまである．進行すると錐体杆体ジストロフィの病態を示すことがある．フルオレセイン蛍光眼底造影では黄斑部の window defectによる過蛍光と，dark choroidと称される背景光の相対的低蛍光が特徴的である．原因遺伝子は *ABCA4* 遺伝子で，遺伝形式は常染色体潜性 (潜性) 遺伝である．定型RPと診断されている症例においても *ABCA4* 遺伝子を持つ例があり，進行例ではRPとの鑑別が困難になる．

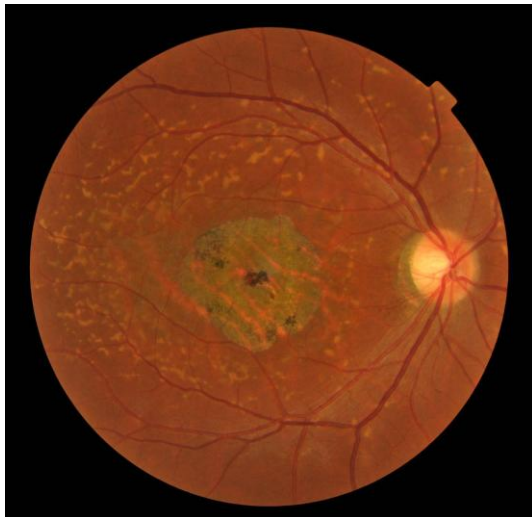


図13 Stargardt病の症例 黄斑部の萎縮とその周囲に黄白色斑を認める

#### 8) 小口病

「金箔の剥げかかったような」と称される特徴的な反射を示す眼底所見を有し，先天性，停止性の夜盲を示す．夜盲以外の症状はなく，視力，視野，色覚は正常であることがほとんどである．しかし，長期に経過をみるとRPと同様の網膜変性を認める例もある．フラッシュERGではa波およびb波の振幅は低下(相対的にa波に比べてb波は減弱)し，長時間の暗順応により振幅が回復する．長時間の暗順応により上記の特有の眼底所見が消失すること(水尾-中村現象)も診断的意義が高い．遺伝形式は常染色体潜性(潜性)遺伝で，我が国では*S-ANTIGEN* (*SAG*) 遺伝子の異常によるものが多く，c. 926delA (rs587776778, NM\_000541.5) 変異の関与が大きいと考えられている．



図14 小口病の症例 下方周辺網膜に特徴的な反射を認める

## 9) 先天停在性夜盲

杆体機能が完全に消失している完全型と杆体機能が残存している不全型がある。眼底はともに正常であるため、診断にはERGが不可欠であり、フラッシュERGではどちらも陰性b波を示す。また、不全型では錐体機能低下のため、錐体系ERGは振幅の低下が認められる。完全型は、X連鎖性遺伝もしくは常染色体潜性(潜性)。不完全型は、X連鎖性もしくは常染色体潜性(潜性)遺伝である。NYX遺伝子異常による完全型では、強度近視を合併する。



図15 先天停在性夜盲の症例 眼底には近視性変化のみで特徴的な所見は乏しい

## 10) 白点状眼底

特徴的な小白点をアーケードから周辺部に無数に認める。夜盲は幼少時より認められるが、通常は進行することがなく、視力や視野検査は正常で色覚異常も認めない。暗順応ERGは振幅の低下が認められるが、暗順応時間を2～3時間に延長すると正常に近い反応を示す。フラッシュERGも同様で、減弱したa波・b波を示していたものがほぼ正常まで増大する。明順応ERGの反応は通常正常であるが、黄斑変性や錐体ジストロフィを合併する症例が近年報告されており、その場合は明順応ERGの振幅は低下し、視力低下や中心暗点を生じる。原因遺伝子としてはRDH5 遺伝子がほとんどで、遺伝形式は常染色体潜性(潜性)がほとんどを占める。我が国では、c.928del ins GAAG (rs267607006, NM\_002905.5) 変異の頻度が高い。前述の白点状網膜症との鑑別が重要となる。



図16 白点状眼底の症例 周辺網膜全体に無数の白点を認める

#### 11) 先天網膜分離症

中心窩の車軸状嚢胞様変化と周辺部の網膜分離を特徴とするが、分離が消失している例もある。フラッシュERGでは陰性b波を示すことが多い。幼少期より視力低下を来すことが多い。特に若年男児の視力障害の鑑別診断として重要な疾患である。原因遺伝子は*RS*遺伝子で、遺伝形式はX連鎖性遺伝である。

### 2. 後天性網膜変性疾患

鑑別すべき疾患は、色素沈着を来す網膜疾患全般であり、以下に感染性とその他の続発性の代表的なものを示す。一部の症例では変性が進むと進行したRPとの鑑別が困難な場合があるが、診断には十分な病歴の聴取、眼底所見の左右差、ERGの変化などがポイントとなる。

#### 1) 感染性網膜変性

##### i) 風疹

先天性風疹の眼合併症のなかでは網膜炎の頻度が一番高く、色素沈着の状態は多岐にわたる。特に難聴を伴う症例ではUsher症候群との鑑別が重要となる。



511 ii) 梅毒

512 先天性ないし後天性梅毒に伴って発症し、先天性梅毒では実質性角膜炎を伴うこ  
513 とが多い。色素沈着を来す網膜炎は網脈絡膜瘢痕に伴うことが多いが、骨小体様色  
514 素沈着は比較的まれである。

516 iii) その他の感染症

517 トキソプラズマやヘルペス感染で色素沈着を来す網膜炎が認められることがある。  
518

519 2) その他の続発性網膜変性

520 i) 自己免疫網膜症 (Autoimmune retinopathy, AIR)

521 自己抗体が網膜抗原を標的とすることで、網膜が障害される疾患である<sup>29)</sup>。腫瘍  
522 の有無によって、腫瘍随伴網膜症 (paraneoplastic AIR, pAIR)、非腫瘍随伴網膜症  
523 (non-paraneoplastic AIR, np AIR) に分類される。pAIR の中に悪性腫瘍随伴網膜  
524 症 (cancer associated retinopathy, CAR) と悪性黒色腫随伴網膜症 (melanoma ass  
525 ociated retinopathy, MAR) がある。pAIR の診断には全身の腫瘍精査が必要であ  
526 り、CAR の原因として男性では肺小細胞癌、女性では乳癌が多い。npAIR では自己  
527 免疫疾患の既往歴の聴取も大事である。網膜自己抗体が診断に有用とされている  
528 が、RP 患者の10-37%は網膜自己抗体が検出されている報告もあり<sup>30)</sup>、RP との鑑別  
529 に用いることは困難である。

530 発症は急性～亜急性であることが多く、障害される網膜細胞の種類により光視  
531 症、羞明、夜盲、視力低下、視野異常など様々な症状を呈する。初期には眼底所見  
532 の変化が軽微であるのに対して、ERG では錐体・杆体の大きな機能障害を示すこ  
533 とが多く、眼底所見とのギャップはAIR診断の手がかりとなる。進行に伴い、眼底は網  
534 膜色素上皮の色調異常、網膜動脈の狭小を認め、RP と類似した眼底所見を呈するこ  
535 ともある。

537 ii) 薬剤性網膜変性

538 色素沈着を伴う網膜変性を来す薬物としては抗マラリア薬のクロロキンがある。  
539 海外では、その誘導体であるヒドロキシクロロキンとともに関節リウマチや全身性  
540 エリテマトーデスの治療に用いられている。日本国内では、1955年頃から製造販売  
541 されたクロロキン製剤による網膜症の発生があり、1974 年以降クロロキンの製造販  
542 売は中止となっていた。2015年になり、ヒドロキシクロロキンが全身性エリテマト  
543 ーデスおよび皮膚エリテマトーデス治療薬としての承認を得て国内で販売されてい  
544 る。

クロルプロマジンなどの一部のフェノチアジン系の抗精神病薬を高用量で長期間  
摂取すると色素沈着を伴う網膜炎が発症する可能性がある。

### iii) 外傷性網膜変性

外傷により網膜色素上皮が障害され、その部分からメラニン色素が網膜内に侵入し  
て血管周囲に集積し骨小体様色素沈着が生じる。通常は片眼性であることで鑑別さ  
れる。自然治癒した網膜剝離でも同様の变化を示すことがある。

### iv) 色素性傍静脈周囲網脈絡膜萎縮

両眼性に網膜静脈周囲に限局した色素沈着を伴う網脈絡膜萎縮を認めるタイプ。自  
覚症状がほとんどない症例が多く、ERGの振幅低下も軽度のことが多い。また、  
病変の進行も認めない症例が多い。炎症や感染などによる続発性網膜変性との鑑別  
が必要になる。

## V 治療

### 1. RPE65関連網膜症に対する遺伝子治療

*RPE65*遺伝子治療は、非病原性医療用ベクターであるボレチゲン ネパルボベク (vo  
retigene neparvovec, 製品名ルクスターナ®注) を網膜下へ投与することで、正常配  
列*RPE65*遺伝子を補充する遺伝子補充療法で、遺伝学的検査にて*RPE65*遺伝子に両ア  
レル性の病的バリエーションが検出され、適切な検査により十分な生存網膜細胞を有す  
ることが確認された患者に投与される。

米国の第3相臨床試験(301 試験)では、31名の*RPE65*関連網膜症患者を対象とし、  
ボレチゲン ネパルボベクの投与が実施され、投与後1年時点での、投与後MLMT (Mult  
i-luminance Mobility Test: 様々な照度における行動観察試験)、FST (full-field  
stimulus threshold: 全視野刺激試験) で優位な改善が示された<sup>31)32)</sup>。さらに、*RPE*  
65関連網膜症日本人患者4名を対象に、国内第3相試験が実施され(A11301試験)、FST  
における優位な感度上昇(10倍を超える感度上昇を優位と定義)、視野拡大が投与後  
1年時点で観察された<sup>33)</sup>。最高矯正視力については、米国・本邦での試験におい  
て、投与後優位な変化はなかった。国内試験での投与後1年時点での主な副反応  
は、眼痛を含めた眼障害等で、投与手技に関わることが想定された。これらの結果  
をうけて、本邦においてボレチゲン ネパルボベクが2023年に承認された。

承認後の研究等においても、*RPE65*遺伝子治療では、著しい網膜感度の上昇がも  
たられることから、夜盲や視野の改善が期待できるが、視力改善への効果は乏し  
いとされる。治療後の長期合併症として網脈絡膜萎縮が報告されてきており、海外



の報告では20%を超える症例に網脈絡膜萎縮が報告された<sup>34)</sup>。他方で、術後 1ヵ月の FST の改善度は萎縮のない群より萎縮のある群で有意に高いことも報告されるため、網膜感度を含む機能低下への関わりについての詳細は不明なものの、慎重な経過観察が必要とされる<sup>35)</sup>。

## 2. ロービジョンケア

疾患に対する根本的な治療でない点の理解を得たうえで、視覚障害に対応するさまざまな手段を活用することを勧める。障害の程度に応じて身体障害者手帳の交付手続きも検討する。実際のケアにあたっては可能であれば、厚生労働省主催視覚障害者用補装具適合判定医師研修会を修了した医師による管理を行う。一般に、低視力には、拡大読書器や拡大鏡(以下、ルーペ)が、読書補助器具として用いられる。拡大読書器は拡大機能や白黒反転機能などを有する。ルーペには、補助のライトなどの搭載されているものもある。近年、タブレット端末の機能を利用する試みも多く行われている。遠見の視力障害を補うために、単眼鏡の使用が勧められる。羞明に対しては、遮光眼鏡の装用を勧める。遮光眼鏡は、可視光のうちの一部の透過を抑制するもので、分光透過率曲線が公表されているものであることが条件となる。視力障害や視野狭窄が進行している場合は、白杖の使用を勧める。白杖を適切に使用することで、安全の確保、歩行に必要な情報の収集、ドライバーや他の歩行者・周囲への注意喚起が得られる。視覚障害の程度に応じて、福祉制度や社会保険制度の情報提供とともに、視覚障害更生施設への紹介相談を行い、就学支援や就業支援と連携したりハビリテーションが必要となる。日本眼科医会が提供するロービジョンケアに関するサイトを参照するとよい。各地域ごとにロービジョン患者が、それぞれの悩みに応じた適切な指導や訓練などが受けられるように、相談先を紹介するスマートサイトが準備されている。

## 文献

- 1) Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, et al : Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. J Med Genet 56 : 662-670, 2019.
- 2) Oishi M, Oishi A, Gotoh N, Ogino K, Higasa K, Iida K, et al : Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. Invest Ophthalmol Vis Sci 55 : 7369-7375, 2014.
- 3) Nishiguchi KM, Rivolta C : Genes Associated with Retinitis Pigmentosa and Allied Diseases Are Frequently Mutated in the General Population. PLoS One 7 : e41902, 2012.
- 4) Hartong DT, Berson EL, Dryja TP: Retinitis pigmentosa. Lancet. 368 : 1795

-809, 2006.

- 5) Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F : Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa : from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics* 12 : 260–266, 2011.
- 6) Numa S, Oishi A, Higasa K, Oishi M, Miyata M, Hasegawa T, et al : EYS is a major gene involved in retinitis pigmentosa in Japan : genetic landscapes revealed by stepwise genetic screening. *Sci Rep* 10 : 20770, 2020.
- 7) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, et al : Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. *J Med Genet* 61 : 613–620, 2024.
- 8) Matoba R, Morimoto N, Kawasaki R, Fujiwara M, Kanenaga K, Yamashita H, et al : A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019 : impact of the revision of criteria for visual impairment certification. *Jpn J Ophthalmol* 67 : 346–352, 2023.
- 9) Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G : Test-retest : within-visit variability of Goldmann visual fields in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 8042–8046, 2011.
- 10) Xu M, Zhai Y, MacDonald M : Visual Field Progression in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 61 : 56, 2020.
- 11) Abe K, Iijima H, Hirakawa H, Tsukahara Y, Toda Y : Visual acuity and 10 degrees automated static perimetry in eyes with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 46 : 581–585, 2002.
- 12) Iijima H : Correlation between visual sensitivity loss and years affected for eyes with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 224–229, 2012.
- 13) Fukushima M, Tao Y, Shimokawa S, Zhao H, Shimokawa S, Funatsu J, Hisai T, et al : Comparison of Microperimetry and Static Perimetry for Evaluating Macular Function and Progression in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Sci* 4 : 100582, 2024.
- 14) Ko YC, Liu CJ, Hwang DK, Chen TJ, Liu CJ : Increased risk of acute angle closure in retinitis pigmentosa : a population-based case-control study. *PLoS One* 9 : e107660, 2014.
- 15) Hung MC, Chen YY : Association between retinitis pigmentosa and an increased risk of primary angle closure glaucoma : A population-based cohort study. *PLoS One* 17 : e0274066, 2022.
- 16) Liu X, Li J, Lin S, Xiao X, Luo J, Wei W, et al : Evaluation of the genetic association between early-onset primary angle-closure glaucoma and retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 197:108118, 2020.
- 17) Khojasteh H, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Khalili Pour E, Mahmoudi A, Mahdizad Z, et al : Cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa : systematic review. *J Cataract Refract Surg* 49 : 312–320, 2023.
- 18) Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY : Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Op*

- hthalmol 156 : 82–88, 2013.
- 19) **Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, Ishikawa K, Murakami Y, Hisatomi T, et al** : Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 120 : 100–105, 2013.
  - 20) **Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, Sugawara T, Yamamoto S** : Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol* 38 : 597–604, 2010.
  - 21) **Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG** : The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 101–108, 2011.
  - 22) **Apushkin MA, Fishman GA, Alexander KR, Shahidi M** : Retinal thickness and visual thresholds measured in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 27 : 349–357, 2007.
  - 23) **Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S** : Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 128 : 185–191, 1999.
  - 24) **Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ** : The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 92 : 1065–1068, 2008.
  - 25) **Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, et al** : Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. *J Med Genet* 61 : 613–620, 2024.
  - 26) **Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, et al** : Genetic characteristics of retinitis pigmentosa in 1204 Japanese patients. *J Med Genet* 56 : 662–670, 2019.
  - 27) **前田亜希子, 他.** 遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝子パネル検査を用いた遺伝子診断の先進医療. *日本眼科学会雑誌*, 128 : 310–315, 2024.
  - 28) **Fujinami K, Nishiguchi KM, Oishi A, Akiyama M, Ikeda Y** : Specification of variant interpretation guidelines for inherited retinal dystrophy in Japan. *Research Group on Rare, Intractable Diseases (Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan)*. *Jpn J Ophthalmol* 68 : 389–399, 2024.
  - 29) **Grange L, Dalal M, Nussenblatt RB, Sen HN** : Autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol* 157 : 266–272, 2014.
  - 30) **Dutta Majumder P, Marchese A, Pichi F, Garg I, Agarwal A** : An update on autoimmune retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 68 : 1829–1837, 2020.
  - 31) **Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al** : Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase3 trial. *Lancet* 390 : 849–860, 2017
  - 32) **Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al** : Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3

704 Trials. Ophthalmology 126 : 1273–1285, 2019  
 705 33) Fujinami K, Akiyama, K, Tsunoda K, Ito S, Seko N, Yamamoto S: Efficacy a  
 706 nd safety of voretigene neparvovec in RPE65–retinopathy : Results of a p  
 707 hase 3 trial in Japan. Ophthalmol Sci 5 : 100876, 2025  
 708 34) Stingl K, Stingl K, Schwartz H, Reid MW, Kempf M, Dimopoulos S, et al :  
 709 Full-field Scotopic Threshold Improvement after VoretigeneNeparvovec–rzy  
 710 l Treatment Correlates with Chorioretinal Atrophy. Ophthalmology130 : 764  
 711 –770, 2023  
 712 35) Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, Lee TC, Havunijan M, Schwartz H, et al :  
 713 Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec–  
 714 rzy for RPE65–Mediated Leber Congenital Amaurosis. Ophthalmol Retina 6 :  
 715 58–64, 2022  
 716

## 717 表1 網膜色素変性の分類

- 718 I. 定型網膜色素変性：杆体錐体ジストロフィ  
 719 II. 非定型網膜色素変性  
 720 1. 無色素性網膜色素変性  
 721 2. 片眼性網膜色素変性  
 722 3. 区画性網膜色素変性  
 723 4. 中心型，傍中心型網膜色素変性  
 724 5. 白点状網膜症  
 725 III. 全身疾患に合併する網膜色素変性  
 726 1. 纖毛病(ciliopathy)  
 727 1) Usher症候群  
 728 2) Bardet-Biedl症候群  
 729 3) Senior-Løken症候群  
 730 4) Alström症候群  
 731 5) Joubert症候群など  
 732 2. 先天性代謝異常  
 733 1) ライソゾーム病  
 734 ・ムコ多糖症I型(Hurler 症候群)  
 735 ・ムコ多糖症II型(Hunter 症候群) など  
 736 2) ペルオキシソーム病  
 737 ・成人型Refsum 病  
 738 ・乳児型Refsum病など  
 739 3) 脂質代謝異常症  
 740 ・無 $\beta$ -リポタンパク血症(Bassen-Kornzweig症候群) など  
 741 4) ミトコンドリア病  
 742 ・Kearns-Sayre 症候群など  
 743 3. 筋ジストロフィ  
 744 ・筋強直性ジストロフィなど

745 4. その他  
746

747 表2 網膜色素変性の認定基準

A. 症状

(1) 経過

① 進行性の自覚症状

(2) 自覚症状（いずれか1つ以上）

① 夜盲

② 視野狭窄

③ 視力低下

④ 羞明（または昼盲）

B. 検査所見（いずれか2つ以上）

(1) 眼底所見

① 網膜血管狭小

② 粗造な網膜色調

③ 骨小体様色素沈着

④ 多発する白点

⑤ 視神経萎縮

## ⑥ 黄斑変性

(2) 網膜電図の異常（減弱型，陰性型，消失型）

(3) 眼底自発蛍光所見（網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光）

(4) 光干渉断層像（中心窩におけるEZの異常：不連続または消失）

### C. 遺伝学的検査

D. 鑑別診断の除外（炎症性疾患（梅毒，トキソプラズマなど），続発性疾患（中毒性，外傷，網膜剥離など））

---

#### ・診断の判定

① 進行性の病変である

② A(2)の自覚症状でいずれか1つ以上の症状がみられる

③ B(1)の眼底初見でいずれか2つ以上の所見がみられる

④ B(2)の網膜電図で異常がみられる

⑤ Dで炎症性または続発性でない

上記，①～⑤のすべてを満たすものを指定難病としての網膜色素変性と診断する。

#### ・重症分類

I度：矯正視力0.7以上，かつ視野狭窄なし

II度：矯正視力0.7以上，かつ視野狭窄あり

III度：矯正視力0.7未満，0.2以上

IV度：矯正視力0.2未満

---

注1：矯正視力，視野ともに，良好な方の眼の測定値を用いる。

注2：視野狭窄ありとは，中心の残存視野がGoldmann I-4指標で20度以内とする。

750  
751

## クリニカルクエスチョン



**CQ1 視機能障害の進行を抑制できる内服薬やサプリメント、点眼薬は存在するか？**

## **解説**

網膜色素変性における一時的な視野・暗順応改善の効果・効能でヘレニエン(アダプチノール)が、夜盲に対する効果・効能でビタミンAが厚生省に認可されています。ただしその効果ははっきり示されてはいません。その他にも臨床的に使用されることのある薬がありますが、効果は証明されていません。

## **1. 厚生省に網膜色素変性または夜盲の治療薬として承認されているもの**

### **1) ヘレニエン**

マリーゴールドの花弁から抽出したキサントフィル脂肪酸エステル混合物であり、網膜色素変性における一時的な視野・暗順応の改善を効能・効果として承認されている医薬品です。1956年に厚生省に認可されていますが<sup>1)</sup>、その効果判定は当時の医学の水準での検証に基づいており、現代医学の水準での効果の評価は行われていません。日本以外では販売されていません<sup>1)</sup>。

### **2) ビタミンA**

一部の疫学研究で、ビタミンAの大量摂取(15,000 IU/日)が進行を遅らせる可能性が示唆されていますが、効果は特定の条件での網膜電図の測定結果に限られており、結果を疑問視する声もあります。また、ビタミンAは過剰摂取による副作用(肝障害など)のリスクも高いため、専門家の間でも積極的に推奨はされていません<sup>2)-4)</sup>。

## **2. 網膜色素変性に対する効果を検証する試験が行われたもの**

### **1) ルテイン、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ビタミンE**

ビタミンAが進行を遅らせるということを報告したグループが、ビタミンAに加えてルテイン、DHA、ビタミンEを服用した効果を調べています。結論としてルテインは一部の症例で視野障害の進行を遅らせる可能性がある、DHAを追加しても進行抑制効果は認めない、ビタミンEは有意ではないがどちらかというと進行を早める可能性がある<sup>5)6)</sup>と報告しています。

## 2) カルシウム拮抗薬

ニカルジピン、ニルバジピンやジルチアゼムなどの薬剤はカルシウム拮抗薬として高血圧の治療薬として用いられています。動物モデルで細胞内のカルシウム濃度を調節することで細胞死を防げる可能性を示すデータがあり、臨床試験で試されました。視野検査の進行速度が緩やかになったとの結果が示されていますが<sup>7)</sup>、単施設で症例数が限られていること、追試が行われていないことから結論は出ていません。

## 3) 分岐鎖アミノ酸

細胞内のエネルギー源であるATP量を上げることが動物モデルで細胞保護効果を示したこと、分岐鎖アミノ酸により細胞が糖を取り込みATP量が増えることから、臨床試験が行われました。飲み始める前と後の視野障害の進行速度で比較がされましたが、有効性は証明されませんでした<sup>8)</sup>。

## 4) ウノプロストン

緑内障治療薬として知られるウノプロストン点眼薬に神経保護作用が示唆され、網膜色素変性モデルで進行抑制効果が報告されています。ヒトでも臨床試験が行われ、用量依存性に感度が改善する傾向はみられましたが、事前に定められた主要評価項目である、中心2度の網膜感度では明確な差は証明されませんでした<sup>9)</sup>。

## 5) 毛様体神経栄養因子(ciliary neurotrophic factor : CNTF)

CNTFには視細胞を含む神経細胞に対する保護効果があることが知られています。この効果を調べるためCNTFを持続的に分泌するように操作された細胞をカプセルに入れて眼内に留置するという研究が行われました。しかし短期的にはむしろカプセルを留置した方が視野障害が早く、長期的にみても有意な改善効果はないと報告されています<sup>10)</sup>。

## 6) バルプロ酸

てんかんや双極性障害、片頭痛の治療薬として使われているバルプロ酸には神経栄養因子の発現や抗炎症作用を介して神経細胞保護効果を示すことが知られています。少数例の検討で視野の改善効果がみられたことから、顕性遺伝の網膜色素変性に対して比較試験が行われましたが、むしろバルプロ酸服用群の方が視野障害の進行が速いという結果でした<sup>11)</sup>。

## 7) Nアセチルシステイン

網膜色素変性での細胞死に酸化ストレスが関与していることが知られていますが、Nアセチルシステインはこの酸化ストレスを抑制する効果のある化合物でサプリメントとして販売されています。比較的少数例での検討で視力が少し改善したと報告されており<sup>12)</sup>、2025年現在第III相試験が進行中です。

## 3. その他

### カリジノゲナーゼ(商品名カルナクリン)

血管拡張作用があることから、末梢循環障害の改善薬として用いられています<sup>13)</sup>。網膜色素変性では血管の狭細化がしばしばみられるので、血行を改善させるという目的で処方されることがあります。ただ網膜色素変性の進行抑制に対して効果があるかは、きちんと検証されたことがないため不明です。

## 文献

- 1) アダプチノール錠5mg インタビューフォーム バイエル薬品株式会社 2018年5月改訂版
- 2) Jain N, Maguire MG, Flaxel CJ, Kim SJ, Patel S, Smith JR, et al : Dietary Supplementation for Retinitis Pigmentosa : A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 132 : 354-367, 2025.
- 3) Schwartz SG, Wang X, Chavis P, Kuriyan AE, Abariga SA. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. Cochrane Database Syst Rev. 6 : CD008428, 2020.
- 4) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, et al : Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. Arch Ophthalmol 128 : 403-411, 2010.
- 5) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al : Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. Arch Ophthalmol. 122 : 1297-1305, 2004.

- 6) **Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al** : A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 111 : 761–772, 1993.
- 7) **Nakazawa M, Suzuki Y, Ito T, Metoki T, Kudo T, Ohguro H** : Long-term effects of nilvadipine against progression of the central visual field defect in retinitis pigmentosa : an extended study. *Biomed Res Int* 2013 : 585729, 2013.
- 8) **Ikeda HO, Hasegawa T, Abe H, Amino Y, Nakagawa T, Tada H, et al** : Efficacy and Safety of Branched Chain Amino Acids on Retinitis Pigmentosa : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Transl Vis Sci Technol* 13 : 29, 2024.
- 9) **Yamamoto S, Sugawara T, Murakami A, Nakazawa M, Nao-I N, Machida S, et al** : Topical isopropyl unoprostone for retinitis pigmentosa : microperimetric results of the phase 2 clinical study. *Ophthalmol Ther* 1 : 5, 2012.
- 10) **Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME** : Long-term Follow-up of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Intraocular Ciliary Neurotrophic Factor Implants. *Am J Ophthalmol* 170 : 10–14, 2016.
- 11) **Birch DG, Bernstein PS, Iannaccone A, Pennesi ME, Lam BL, Heckenlively J, et al** : Effect of Oral Valproic Acid vs Placebo for Vision Loss in Patients With Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa : A Randomized Phase 2 Multicenter Placebo-Controlled Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 136 : 849–856, 2018.
- 12) **Campochiaro PA, Iftikhar M, Hafiz G, Akhlaq A, Tsai G, Wehling D, et al** : Oral N-acetylcysteine improves cone function in retinitis pigmentosa patients in phase I trial. *J Clin Invest* 130 : 1527–1541, 2020.
- 13) **カルナクリン25, 50, カルナクリンカプセル25 インタビューフォーム 株式会社三和化学研究所** 2023年7月改訂版

## CQ2：RP患者の白内障手術の特徴と留意点は何か？

### 解説

RP患者の白内障には眼内の慢性炎症が関与しており，比較的若年で発症することが知られています<sup>1)2)</sup>．白内障手術を行なっても，網膜変性の進行度によっては，視機能の改善が得られないことがあります．そのため，術前にOCT検査などにより網膜の状態を評価し，手術適応を慎重に判断することが求められます．また，術中や術後に合併症が生じやすく，術後の定期的な経過観察は必須であるとされています<sup>2)-4)</sup>．

### 1. 術前評価

RP患者における黄斑部網膜の状態を評価するためにOCTが有用です．特に，黄斑部のエリプソイドゾーン(ellipsoid zone：EZ)の状態が術後視力に関連しており，EZが保たれていない症例では，視力予後が悪いとされています<sup>3)-8)</sup>．また，細隙灯検査にてチン小帯の脆弱化による水晶体動揺の有無を評価しておくことは，術中の潜在的合併症の予防に重要です<sup>9)</sup>．また，チン小帯の断裂により，眼内レンズの縫着や強膜内固定を施行する場合もあるため，術前に準備が必要です．

### 2. 術中管理

チン小帯が脆弱であり浅前房化している症例が比較的多いため，核分割や皮質吸引などの術中操作は注意が必要です．カプセルテンションリングを使用することで，術中の水晶体嚢の安定化と術後の前嚢収縮や後発白内障の予防効果が期待されます<sup>10)</sup>．

### 3. 術後合併症

最も頻度の高い術後合併症は後発白内障で，半数以上に生じるとされています<sup>7)-9)</sup>．加齢による白内障の術後に比べて，術後早期から生じ，前嚢の強い収縮を伴うことも少なくありません．YAGレーザーによる後嚢切開や前嚢の減張切開で対処します．術後に生じる黄斑浮腫も加齢による白内障の術後に比べて頻度が高いとされています<sup>8)-10)</sup>．発症予防のためにステロイドや非ステロイド性抗炎症薬の術後点眼を通常より長期間使用することを推奨する報告もあります<sup>11)</sup>．また，チン小帯の脆弱性に起因する眼内レンズ偏位や落下が生じることも少なくないため，硝子体切除を併施した眼内レンズの縫着や強膜内固定の有用性も報告されています<sup>12)</sup>．

903 文献

- 904 1) Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, et  
905 al : Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigment  
906 osa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58 : 2534–2537, 2017.
- 907 2) Hong Y, Li H, Sun Y, Ji Y : A Review of Complicated Cataract in Retinitis  
908 Pigmentosa : Pathogenesis and Cataract Surgery. *J Ophthalmol* 2020 : 66991  
909 03, 2020.
- 910 3) He H, Song H, Meng X, Cao K, Liu YX, Wang J, et al : Effects and Prognos  
911 is of Cataract Surgery in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol*  
912 *Ther* 11 : 1975–1989, 2022.
- 913 4) Karti O, Saatci AO : Cataract surgery in retinitis pigmentosa. *Med Hypoth*  
914 *esis Discov Innov Ophthalmol*. 13 : 96–103, 2024.
- 915 5) Nakamura Y, Mitamura Y, Hagiwara A, Kumagai K, Miura G, Sugawara T, et  
916 al : Relationship between retinal microstructures and visual acuity after  
917 cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*.  
918 99 : 508–511, 2015.
- 919 6) Mao J, Fang D, Chen Y, Tao J, Wu M, Wu S, et al : Prediction of Visual A  
920 cuity After Cataract Surgery Using Optical Coherence Tomography Findings  
921 in Eyes With Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*  
922 49 : 587–594, 2018.
- 923 7) Nakamura S, Fujiwara K, Yoshida N, Murakami Y, Shimokawa S, Koyanagi Y,  
924 et al : Long-term Outcomes of Cataract Surgery in Patients with Retinitis  
925 Pigmentosa. *Ophthalmol Retina* 6 : 268–272, 2022.
- 926 8) Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Fujiwara K, Notomi S, et a  
927 l : Factors affecting visual acuity after cataract surgery in patients wi  
928 th retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 122 : 903–908, 2015.
- 929 9) Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY : Cataract extraction outcomes and  
930 the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Op*  
931 *thalmol* 156 : 82–88, 2013.
- 932 10) Chen CX, Wang JD, Zhang JS, Xiong Y, Li J, Chen SY, et al : Effect of le  
933 ns capsular tension ring on preventing capsular contraction syndrome in  
934 the surgery of retinitis pigmentosa combined with cataract : Retrospectiv  
935 e case series. *Int J Clin Pract* 75 : e14272, 2021.
- 936 11) Wielders LHP, Schouten JSAG, Nuijts RMMA : Prevention of macular edema a  
937 fter cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 29 : 48–53, 2018.
- 938 12) Miura G, Baba T : Three-Year Follow-Up of Results of Intraocular Lens Fix  
939 ation in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Case Rep Ophthalmol* 14 : 382  
940 –387, 2023.



941 **CQ3：黄斑浮腫に薬物治療は有効か？**

942

943 **解説**

944 網膜色素変性に合併する黄斑浮腫 (RP-CME) には、炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) やステ  
945 ロイドで浮腫軽減が期待されますが、視力改善は限定的で副作用にも注意が必要で  
946 す。いずれも保険承認外である点にも注意して下さい。

947

948 **1. 疫学・病態**

949 RP患者の10～50%にCMEが合併し、中心視力低下の一因となります。RP-CMEの発症に  
950 は、血液網膜関門の破綻、網膜色素上皮細胞のポンプ機能低下、炎症、硝子体牽引  
951 など、複数の病態が関与していると考えられています<sup>1)</sup>。

952

953 **2. 薬物治療の選択肢とエビデンス**

954 RP-CMEに対して、現在保険承認された薬剤はありません。以下の治療効果は、主に  
955 臨床研究やメタ解析の結果に基づくエビデンスであり、全て適応外使用である点に  
956 注意して下さい。

957

958 **1) 炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI)**

959 ドルゾラミド (商品名トルソプト) 点眼<sup>2)3)</sup> やアセタゾラミド (商品名ダイアモックス)  
960 内服<sup>4)5)</sup> で、CMEの改善が報告されています。中心窩網膜厚 (CMT) は約40%の症例で改  
961 善しますが、治療を継続しても長期的には約30%の患者に再発がみられます<sup>6)</sup>。視力  
962 改善は報告にばらつきがあり、明確な結論は得られていません。ただし、RP-CMEの  
963 軽減により網膜感度の低下を抑制できたとする報告もあります<sup>7)</sup>。副作用として、特  
964 にCAI内服薬では倦怠感、四肢のしびれ、電解質異常、腎結石などが報告されてお  
965 り、長期投与には注意が必要です。

966

967 **2) ステロイド**

968 内服薬 (Deflazacort)<sup>8)</sup>、トリアムシノロンアセトニド (商品名マキユエイド) 硝子体  
969 内注射<sup>9)</sup>、デキサメタゾン硝子体インプラント (商品名Ozurdex)<sup>10)</sup> などCMEの改善が  
970 報告されています。一方で、視力の改善効果は一貫せず、限定的です。また、CAI治  
971 療抵抗性のRP-CMEに対して、デキサメタゾン点眼薬を追加投与することで、CMTの低  
972 下が得られたとする報告もあります<sup>11)</sup>。副作用として眼圧上昇や白内障の進行があ  
973 り、長期使用には慎重な管理が必要です。

## 975 3) 抗VEGF薬

976 RP-CMEでは，糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症に伴うCMEと異なり，眼内VEGF産生が低  
 977 下しており<sup>12)</sup>，VEGFが神経栄養因子としても機能することから，抗VEGF薬の使用に  
 978 は慎重な議論が必要です．臨床研究では，抗VEGF薬の硝子体内注射によりCMTの低下  
 979 は認められたものの，視力改善は得られていません<sup>13)-15)</sup>．以上より，RP-CMEに対す  
 980 る抗VEGF薬の使用は推奨されていません．

981

## 982 文献

- 983 1) Strong S, Liew G, Michaelides M : Retinitis pigmentosa-associated cystoid  
 984 macular oedema : pathogenesis and avenues of intervention. Br J Ophthal  
 985 mol 101 : 31-37, 2017.
- 986 2) Grover S, Apushkin MA, Fishman GA : Topical dorzolamide for the treatmen  
 987 t of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. Am J O  
 988 phthalmol 141 : 850-858, 2006.
- 989 3) Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Hisatomi T, Enaida H, et al :  
 990 Therapeutic effect of prolonged treatment with topical dorzolamide for c  
 991 ystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophtha  
 992 lmol 97 : 1187-1191, 2013.
- 993 4) Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM : Acetazolamid  
 994 e for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch O  
 995 phthalmol 107 : 1445-1452, 1989.
- 996 5) Cox SN, Hay E, Bird AC : Treatment of chronic macular edema with acetazol  
 997 amide. Arch Ophthalmol 106 : 1190-1195, 1988.
- 998 6) Chen C, Liu X, Peng X : Management of Cystoid Macular Edema in Retinitis  
 999 Pigmentosa : A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne)  
 1000 9 : 895208, 2022.
- 1001 7) Shimokawa S, Fujiwara K, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Yoshida N,  
 1002 et al : Effect of Topical Dorzolamide on Cystoid Macular Edema in Retinit  
 1003 is Pigmentosa. Ophthalmol Retina 4 : 1036-1039, 2020.
- 1004 8) Giusti C, Forte R, Vingolo EM : Deflazacort treatment of cystoid macular  
 1005 edema in patients affected by Retinitis Pigmentosa : a pilot study. Eur R  
 1006 ev Med Pharmacol Sci 6 : 1-8, 2002.
- 1007 9) Scorolli L, Morara M, Meduri A, Reggiani LB, Ferreri G, Scalinci SZ, et  
 1008 al : Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intr  
 1009 avitreal triamcinolone. Arch Ophthalmol 125 : 759-764, 2007.

- 1010 10) **Mansour AM, Sheheitli H, Kucukerdonmez C, Sisk RA, Moura R, Moschos MM,**  
1011 **et al :** Intravitreal Dexamethasone Implant in Retinitis Pigmentosa-Related Cystoid Macular Edema. *Retina* 38 : 416–23, 2018.
- 1013 11) **Kitahata S, Hiram Y, Takagi S, Kime C, Fujihara M, Kurimoto Y, et al :**  
1014 **Efficacy of additional topical betamethasone in persistent cystoid macular oedema after carbonic anhydrase inhibitor treatments in retinitis pigmentosa. *BMJ Open Ophthalmol* 3 : e000107, 2018.**
- 1017 12) **Salom D, Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Udaondo P, Sancho-Tello M, Romero FJ :** Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49 : 3499–3502, 2008.
- 1020 13) **Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H :** Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* 25 : 545–550, 2009.
- 1023 14) **Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H :** Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 34 : 231–7, 2009.
- 1026 15) **Strong SA, Peto T, Bunce C, Xing W, Georgiou M, Esposti SD, et al :** Prospective exploratory study to assess the safety and efficacy of aflibercept in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 104 : 1203–8, 2020.

## **CQ4：黄斑合併症の外科的治療にはRP特有の注意点はありますか？**

### **解説**

RPに合併する黄斑合併症のなかで、外科的治療の適応となりうるものには黄斑上膜、硝子体黄斑牽引症候群(Vitreo-Macular Traction syndrome：VMTS)、黄斑円孔などが報告されています。いずれの合併症も治療は硝子体手術ですが、RPに対する硝子体手術は頻度の割には手術介入が行われておらず、文献情報が少ないのが現状です。良好な術後成績を示す報告もありますが<sup>1)</sup>、網膜形態が改善してもそれに見合った視機能の改善が得られないこともあり、術後長期で僚眼と比較して重篤な黄斑萎縮をきたした報告<sup>2)3)</sup>もあります。RPに合併していない通常の硝子体手術とは異なり、手術適応を決定するための明確な基準となるエビデンスはいまだ確立していません。このことから、RPの黄斑合併症に対する手術適応は専門医施設への紹介の上、検討されることが望ましいと考えられます。各疾患における硝子体手術に関する過去の報告は以下の通りです。

### **1. 黄斑上膜**

合併頻度は15.6-27.3%と報告されており、嚢胞様黄斑浮腫(CME)を合併することがあります。増悪すると視力低下や歪視を生じることがあります。原因遺伝子により黄斑上膜の形成率が異なる可能性が示されています<sup>4)</sup>。硝子体手術の術後成績は、11眼中9眼で黄斑形態が回復し、視力低下も認めなかったことが報告されています<sup>1)</sup>。手術適応の判断には光干渉断層計(OCT)で中心窩のEZの評価が重要であり、EZが不連続な症例では視力回復を認めず、EZ連続症例では視力が改善したことが報告されています<sup>1)</sup>。一方、術中に内境界膜の剥離を行なったのちに視力が低下した症例や<sup>5)</sup>、13年の長期経過で重篤な黄斑萎縮をきたした症例報告もあり<sup>2)</sup>、手術適応は専門医施設で検討されることが望ましいとされています。

### **2. 硝子体黄斑牽引症候群(Vitreo-Macular Traction syndrome：VMTS)**

合併頻度は0.8-2%程度と報告されており<sup>5)6)</sup>、CMEを合併することがあり、歪視や視力低下の原因となりうる場合があります。硝子体手術の術後に視力が改善した報告がありますが<sup>7)</sup>、黄斑形態が回復しても視機能が改善しなかった報告もあり<sup>5)8)</sup>、失明につながる疾患ではないため基本的には経過観察が推奨されています。

### 3. 黄斑円孔

合併頻度は0.5–4.5%と報告されており<sup>5)9)</sup>、自然閉鎖の報告はあるが非常に稀です<sup>10)</sup>。黄斑上膜やVMTSと比較して重篤な視力低下の原因となることが多いとされています。過去の報告のLiterature review(合計24眼)では、硝子体術後の矯正視力の経過は62%の眼で改善、20%で変化がなく、4%で悪化を認めたという報告があります<sup>11)</sup>。また、黄斑円孔の閉鎖率は83%であり、12%で閉鎖せず、4%で再発を認めたという報告があります<sup>11)</sup>。一方、長期経過で重度の黄斑萎縮と視力低下をきたした報告もあるため<sup>3)</sup>、陳旧性の黄斑円孔の場合は術後の再発や、視力予後不良のリスクが報告されています<sup>12)</sup>。手術適応の判断については、専門医施設へ紹介の上検討されることが望ましいとされています。

### 文献

- 1) Ikeda Y, Yoshida N, Murakami Y, Nakatake S, Notomi S, Hisatomi T, et al : Long-term Surgical Outcomes of Epiretinal Membrane in Patients with Retinitis Pigmentosa. Sci Rep 5 : 13078, 2015
- 2) Miura G, Baba T, Yamamoto S : Two cases with retinitis pigmentosa that developed severe retinal atrophy long after vitreo-retinal surgery. Am J Ophthalmol Case Rep 18 : 100716, 2020.
- 3) Goto Y, Kuniyoshi K, Goto K, Kayazawa T, Kominami T, Mano F, et al. Development of Macular Atrophy after Macular Hole Surgery in an Eye with Retinitis Pigmentosa : Case Rep Ophthalmol 16 : 107–113, 2025.
- 4) Nakamura S, Fujiwara K, Fukushima M, Shimokawa S, Shimokawa S, Koyanagi Y, et al : Relationships between causative genes and epiretinal membrane formation in Japanese patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 262 : 3553–3558, 2024.
- 5) Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, Sugawara T, Hiramatsu A, Shibata M, et al : Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa : prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. Acta Ophthalmol 89 : e122–125, 2011.
- 6) Fragiotta S, Rossi T, Carnevale C, Cutini A, Tricarico S, Casillo L, et al : Vitreo-macular interface disorders in retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 257 : 2137–2146, 2019.
- 7) Vingolo EM, Gerace E, Valente S, Spadea L, Nebbioso M : Microincision vitrectomy surgery in vitreomacular traction syndrome of retinitis pigmentosa patients. Biomed Res Int. 537081, 2014.

- 1099 8) **Yan F, Xia FJ, Jiang F, Yu HG** : Visual and morphological outcomes of vit  
1100 reomacular traction syndrome in retinitis pigmentosa treated by vitrect  
1101 omy. *Int J Ophthalmol* 11 : 1411-1415, 2018.
- 1102 9) **Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M**, et a  
1103 l : Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa.  
1104 *Br J Ophthalmol* 98 : 946-950, 2014.
- 1105 10) **Raja M, Goldsmith C, Burton BJ** : Spontaneous resolution of full-thicknes  
1106 s macular hole in retinitis pigmentosa. *BMJ Case Rep* bcr0320113999, 201  
1107 1.
- 1108 11) **Lee CY, Yang CM, Yang CH, Hu FR, Chen TC** : Flap technique-assisted surge  
1109 ries for advanced retinitis pigmentosa complicated with macular hole : a  
1110 case report and literature review. *BMC Ophthalmol* 21 : 322, 2021.
- 1111 12) **Garcia-Fernandez M, Castro-Navarro J, Bajo-Fuente A** : Unilateral recurre  
1112 nt macular hole in a patient with retinitis pigmentosa : a case report.  
1113 *J Med Case Rep* 7 : 69, 2013.
- 1114  
1115



1116 CQ5：遺伝学的検査のメリットは？（患者本人の検査，家族の検査，遺伝カウンセリング等も含む）  
1117

1118

1119 解説

1120 遺伝学的検査は，治療介入が見込めるRPE65遺伝子関連IRDが疑われる場合などに  
1121 は推奨されます．近年，RPE65病的バリエーションに対する遺伝子治療が国内で承認さ  
1122 れ，RPGRやABCA4など他の遺伝子でも臨床試験が進行中です．こうした背景から，治  
1123 療方針決定のために遺伝学的検査が推奨されるケースがあります．国内では先進医  
1124 療<sup>1)</sup>を経て保険適用となった「PrismGuide™ IRDパネル」により82遺伝子の解析が可  
1125 能ですが，保険適用は現時点（2025年7月時点）ではRPE65関連IRDが疑われる患者に限  
1126 られています．

1127 上記で述べたように，日本におけるIRDに対する遺伝学的検査の保険適用は限定的  
1128 です．一方，一部の医療機関や研究機関では自費診療や研究ベースでの遺伝学的検  
1129 査が実施可能です<sup>2)3)</sup>．遺伝学的検査を行うことには，以下のような利点が考えられ  
1130 ます．

1131 1. 病的バリエーションの同定により，遺伝形式や診断が明確となり，患者および家族が  
1132 病態をより正確に理解・受容しやすくなります．また，子への遺伝など，よりの確  
1133 かつ精度の高い遺伝カウンセリングを提供できるようになります．

1134 2. 病的遺伝子バリエーションと表現型との関連性が明らかになることで，疾患の自然経  
1135 過に関する理解が深まります．

1136 3. RPE65遺伝子治療薬の実用化を皮切りに，今後は遺伝子変異に基づいた遺伝子治  
1137 療や分子標的薬など，新たな治療選択肢の広がりが期待されています．また，特定  
1138 の遺伝子の病的バリエーションを有する患者を対象とした臨床試験が，近年は日本を含  
1139 む世界各国で実施されており，対象適格性が確認されることで，将来的に治験参加  
1140 の機会が広がる可能性があります．

1141 4. 病的バリエーションの特定は，当該遺伝子の機能解明や，その機能障害を補う治療法  
1142 （動物モデルを用いた検証など）の開発につながり，将来的な治療戦略の確立に貢献  
1143 する可能性があります．

1144 一方，全エクソーム・全ゲノム解析などの網羅的検査においては，副次的な所見  
1145 （二次的所見）が出ることもあり，実施には慎重な判断と事前の説明が重要です．  
1146 遺伝学的検査は，遺伝カウンセリングにおいて重要な情報源となります．一方で，  
1147 すべての症例で検査が有用とは限りません．多くの遺伝子で検査体制が未整備なう  
1148 え，PrismGuide™ IRDパネルの診断率は40%程度にとどまっています<sup>1)</sup>．また，遺伝子  
1149 変異の取り扱いにあたっては家族への影響も考慮する必要があるため，慎重な対応が求  
1150 められます．

1151 遺伝学的検査には、遺伝カウンセリングが不可欠です。未成年者への検査には慎重な対応が求められます。診断の曖昧さを補うために、家族の検査が必要となる場合もあります。

1154

1155 文献

- 1156 1) 前田 亜希子, 横田 聡, 浦川 優作, 吉田 晶子, 稲葉 慧, 河合 加奈子,  
1157 他 : 遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝子パネル検査を用いた遺伝子診  
1158 断の先進医療. 日眼会誌128 : 305-310, 2024.
- 1159 2) Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y,  
1160 et al : Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with in  
1161 herited retinal diseases by whole-exome sequencing. Human Mutation  
1162 43 : 2251-2264, 2022.
- 1163 3) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara  
1164 K, et al : Disease-specific variant interpretation highlighted the  
1165 genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmento  
1166 sa and allied diseases. J Med Genet 61 : 613-620, 2024.

1167

1168

1169 **CQ6：出生前診断や着床前診断を行うことができるか？**

1170

1171 **解説**

1172 特定の遺伝子バリエーションの保因者であると判明している場合、出生前診断や着床  
1173 前診断(着床前遺伝学的検査 preimplantation genetic testing for monogenic dis  
1174 orders, PGT-M)は技術的に実施可能です。出生前診断は、母体への侵襲や妊娠継続  
1175 に関わる意思決定が必要となるため、医学的・倫理的課題が多く、IRDIに対しては現  
1176 状ほとんど実施されていません。

1177 PGT-Mでは、遺伝子異常のない胚を選択して移植することで発症を回避できる可能  
1178 性がありますが、一方で「命の選別」として倫理的な懸念があることも指摘されて  
1179 います。日本産科婦人科学会はPGT-Mの適応を「原則、成人に達する以前に日常生活  
1180 を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回  
1181 避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必  
1182 要がある状態となる重篤な遺伝性疾患」に限定しています<sup>1)2)</sup>。

1183

1184 **文献**

- 1185 1) 加藤 聖子, 鈴木 直, 公益財団法人日本産科婦人科学会, 臨床倫理管理委  
1186 員会:「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-M)」に  
1187 関する見解(解説) 日本産科婦人科学会雑誌 76 : 719-720, 2024.
- 1188 2) 加藤 聖子, 鈴木 直, 公益財団法人日本産科婦人科学会, 臨床倫理管理委  
1189 員会:「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-M)」に  
1190 関する細則(解説) 日本産科婦人科学会雑誌 76 : 721-726, 2024.

1191

1192

1193 **Q07：網膜色素変性に影響を与える因子はあるか？（紫外線，喫煙，妊娠・出産な**  
1194 **ど）**

1195  
1196 **解説**

1197 現時点で，紫外線，ブルーライト，光障害，喫煙，妊娠・出産について，網膜色  
1198 素変性患者に対する影響について検証した大規模な調査や，無作為比較試験などは  
1199 報告されておらず，小規模な観察研究で影響が検証されているのが現状です．そ  
1200 れぞれの項目について，既報を参考に以下にまとめます．  
1201

1202 **1. 光，紫外線，ブルーライト**

1203 紫外線は，活性酸素を発生させることにより，網膜に悪影響を及ぼす可能性が示  
1204 唆されています．しかし，実際には紫外線やブルーライトは角膜と水晶体によりブ  
1205 ロックされるため，網膜にはほぼ到達しません．そのため，通常の太陽光由来の紫  
1206 外線を過度に心配する必要はありません．また，一部の原因遺伝子による網膜色素  
1207 変性では，動物モデル研究から光への暴露が網膜症の進行を早めることが示唆され  
1208 ています<sup>1)~4)</sup>．ヒトへの影響については十分な証拠は揃っていませんが，網膜色素変  
1209 性に対して網膜光障害が必ずしもないとは言い切れ無いため，遮光眼鏡やサングラ  
1210 スの使用は疾患の進行抑制に有効である可能性はあります．

1211 **2. 喫煙**

1212 過去に行われた網膜色素変性患者の喫煙者と非喫煙者を比較した後方視的研究で  
1213 は，喫煙歴の無い患者は喫煙歴がある患者より視力が良く，喫煙者は視力低下や中  
1214 心網膜の菲薄化といった進行が，喫煙量と関連していることが報告されました<sup>5)</sup>．ま  
1215 た，網膜色素変性マウスモデルにおいても酸化ストレスにより錐体細胞死が誘導さ  
1216 れることが報告されています<sup>6)</sup>．

1217 **3. 妊娠，出産**

1218 *USH2A*の遺伝子変異を有する女性の網膜色素変性患者を対象とした後方視的研究で  
1219 は，出産経験のある女性は出産経験のない女性と比較して，視力が低下するリスク  
1220 が高いことが報告されました<sup>7)</sup>．一方で，OCTで視細胞の構造的指標であるEZの変化  
1221 についての関連は認められず，視細胞構造への影響は明らかではありませんでし  
1222 た．また，網膜色素変性マウスモデルでは雌の網膜において錐体細胞がより早く変  
1223 性することが報告されています<sup>8)</sup>．現時点では，ヒトにおいて性差や妊娠出産が網膜  
1224 色素変性に与える影響，及び，その原因はわかっておらず，網膜色素変性の原因遺  
1225 伝子も多数あるため，さらなる研究が求められています．  
1226

1227 文献

- 1228 1) **Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL** : Light and inherited retinal degener  
1229 ation. *Br J Ophthalmol* 90 : 1060-1066, 2006.
- 1230 2) **Sudharsan R, Simone KM, Anderson NP, Aguirre GD, Beltran WA** : Acute and  
1231 protracted cell death in light-induced retinal degeneration in the cani  
1232 ne model of rhodopsin autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest O*  
1233 *phthalmol Vis Sci* 58 : 270-281, 2017.
- 1234 3) **Maeda A, Maeda T, Imanishi Y, Sun W, Jastrzebska B, Hatala DA, et al** : R  
1235 etinol dehydrogenase (RDH12) protects photoreceptors from light-induced  
1236 degeneration in mice. *J Biol Chem* 281 : 37697-37704, 2006.
- 1237 4) **Sundar JC, Munezero D, Bryan-Haring C, Saravanan T, Jacques A, Ramamurt**  
1238 **hy V** : Rhodopsin signaling mediates light-induced photoreceptor cell dea  
1239 th in rd10 mice through a transducin-independent mechanism. *Hum Mol Gen*  
1240 *et* 29 : 394-406, 2020.
- 1241 5) **Oishi A, Noda K, Birtel J, Miyake M, Sato A, Hasegawa T, et al** : Effect  
1242 of smoking on macular function and retinal structure in retinitis pigme  
1243 ntosa. *Brain Commun.* 23 : fcaa117, 2020.
- 1244 6) **Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA** : Antioxidants reduce cone ce  
1245 ll death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 10  
1246 3 : 11300-11305, 2006.
- 1247 7) **Daich Varela M, Rashid M, Lopes A, Michaelides M** : The Effects of Pregna  
1248 ncy on Disease Progression of Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 27  
1249 1 : 243-249, 2025.
- 1250 8) **Li B, Gografe S, Munchow A, Lopez-Toledano M, Pan ZH, Shen W** : Sex-relat  
1251 ed differences in the progressive retinal degeneration of the rd10 mous  
1252 e. *Exp Eye Res* 187 : 107773, 2019.
- 1253
- 1254

## 1255 CQ8：現在開発中の治療はあるか？

1256

### 1257 解説

1258 開発中の主な治療としては、遺伝子治療、オプトジェネティクス、細胞移植治  
1259 療、人工網膜があります。これらの治療の多くは、動物実験で高い有効性が示され  
1260 ているものの、寿命が長く視機能低下が緩徐に進行する網膜色素変性患者において  
1261 は、治験でその治療効果の証明が難しいことが開発上の課題になっています。現  
1262 在、この問題に対応するために試験デザインに様々な工夫がなされ、世界で多数の  
1263 治験が進行中です。

1264

### 1265 1. 遺伝子治療

1266 遺伝子治療とは、特定の遺伝子(群)の働きを変えることで病気の治療を目指す方  
1267 法の総称です。保険診療で投与可能な治療薬ボレチゲン ネパールボベク(voretigene  
1268 neparvovec, 製品名ルクスターナ®注)以外にも<sup>1)</sup>、海外を中心として多くの治療の開  
1269 発が行われています。なかでも、病因遺伝子が働く網膜の細胞に対して、遺伝子の  
1270 正常コピーを補う方法の開発が最も活発です。例としては、先天的に視覚障害を呈  
1271 するレーバー先天盲の病因である*RPE65*遺伝子バリエント(変異)に対する前述のボレ  
1272 チゲン ネパールボベクがあります。同じような方法でコロイデレミア(*REPL*遺伝子)<sup>2)</sup>  
1273 やX染色体性網膜色素変性(*RPGR*遺伝子)<sup>3)4)</sup>など、他の数多くの網膜の遺伝性疾患に  
1274 対する臨床試験が行われました。しかし、*RPE65*遺伝子に対する治療以外では、まだ  
1275 はっきりとした治療効果は確認されていません。

1276 他にも、網膜の細胞死を防ぐことを目的に、神経栄養因子をコードする遺伝子を網  
1277 膜に導入する治療やゲノム編集技術を使った治療<sup>5)</sup>など、さまざまな新しいタイプの  
1278 遺伝子治療の治験が行われています。

1279

### 1280 2. オプトジェネティクス

1281 オプトジェネティクスとは、光学(optics)と遺伝学(genetics)を融合させた学問  
1282 領域で、光応答タンパク質であるチャネルロドプシンを用いて、神経細胞の活動を  
1283 光で制御する研究手法が報告され、このように名付けられたものです<sup>6)7)</sup>。特に光応  
1284 答タンパク質を用いた視覚再建は、病因遺伝子とは異なる遺伝子を利用して病気の  
1285 進行や症状をコントロールする方法の一つであり、網膜外層の障害に起因する疾患  
1286 に対して光遺伝学を応用することで、残存する網膜内層の神経細胞へ光受容能を付  
1287 与し、視覚再生を構築する治療法が研究されています<sup>8)-10)</sup>。現時点で網膜色素変性  
1288 をはじめとする複数の疾患に対して、海外・国内で臨床試験が進行中であり、明確  
1289 な安全性・治療効果は確認されていません。

1290

### 3. 細胞移植治療

細胞移植治療は、機能が失われた網膜視細胞あるいは網膜色素上皮 (RPE) 細胞を置き換える目的で胎児網膜や幹細胞由来の視細胞あるいはRPE細胞を網膜下に移植する方法と、幹細胞から分泌される神経栄養因子の網膜細胞への保護効果による疾患の進行抑制を目的として骨髄や脂肪組織由来の幹細胞を移植する方法の2つに分類されます<sup>11)</sup>。臨床において患者を対象に実施された研究としては、前者では摘出眼由来のシート状神経網膜<sup>12)</sup>、胎児網膜由来の網膜(細胞懸濁液)<sup>13) 14)</sup>、シート状網膜<sup>15)</sup>、シート状網膜とRPE<sup>16) 17)</sup>の網膜下移植、iPS細胞由来網膜オルガノイド<sup>18)</sup>(シート状網膜)およびRPE細胞凝集紐<sup>19)</sup>の網膜下移植、後者では骨髄由来幹細胞の硝子体注射<sup>20) -23)</sup>、脂肪組織由来間葉系幹細胞の網膜下移植<sup>24)</sup>がこれまでに報告されていますが、いずれも視力、視野の進行した末期の患者を対象としており、多数の患者で視機能の改善が長期に得られたとの報告はありません。現時点で国内、海外ともに、有効性の確立した治療法として継続的な提供は行われていないと考えられます。今後、さらなる症例の蓄積と移植後の視機能の解析が充実することにより、治療として確立していくことが期待されます。

### 4. 人工網膜

人工網膜は、視細胞を失った網膜に残る神経細胞を電気刺激し、光を感じる感覚「フォスフェン(phosphene)」を誘発することにより視覚を再建する装置で、外部カメラや処理装置(体外装置)と、網膜近傍に設置される電極(体内装置)で構成されます<sup>25) 26)</sup>。視覚情報はカメラで取得・処理され、電気刺激として網膜に伝えられます。電極の設置位置により、網膜上刺激(米・仏)<sup>27) 28)</sup>、網膜下刺激(独)<sup>29)</sup>、脈絡膜上刺激(日本)<sup>30) 31)</sup>などの方式があります。海外ではすでに医療機器として承認を得て、RP患者へ埋植されましたが、効果は限定的であり新規埋植は見込まれていません。現在はより高解像度の装置や脳皮質刺激への開発が進められています。

### 文献

- 1) Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al : Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in RPE65-mediated inherited retinal dystrophy. Lancet 390 : 849-860, 2017.
- 2) MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottriall CL, Tolmachova T, Seymour L, et al : Retinal gene therapy in patients with choroideremia : initial findings from a phase 1/2 clinical trial. Lancet 383 : 1129-1137, 2014.
- 3) Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, Nanda A, Davies A, Wood LJ, et al : Initial results from a first-in-human gene

therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in R  
PGR. *Nat Med* 26 : 354–359, 2020.

4) **Michaelides M, Besirli CG, Yang Y, DE Guimaraes TAC, Wong SC, Huckfeldt RM, et al** : Phase 1/2 AAV5-hRKp. RPGR (botaretigene sparoparvovec) gene therapy : safety and efficacy in RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 267 : 122–134, 2024.

5) **Pierce EA, Aleman TS, Jayasundera KT, Ashimatey BS, Kim K, Rashid A, et al** : Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration. *N Engl J Med* 390 : 1972–1984, 2024.

6) **Zemelman BV, Lee GA, Ng M, Miesenböck G** : Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. *Neuron* 33 : 15–22, 2002.

7) **Tomita H, Sugano E, Yawo H, Ishizuka T, Isago H, Narikawa S, et al** : Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin-2 gene transfer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 3821–3826, 2007.

8) **栗原俊英** : 第128回日本眼科学会総会評議員会指名講演II視覚とニューロサイエンス 光生物学を基盤とした眼疾患病態生理の理解と治療開発. *日眼会誌* 129 : 354–378, 2025.

9) **Katada Y, Yoshida K, Serizawa N, Lee D, Kobayashi K, Negishi K, et al** : Highly sensitive visual restoration and protection via ectopic expression of chimeric rhodopsin in mice. *iScience* 26 : 107716, 2023.

10) **Sakai D, Tomita H, Maeda A** : Optogenetic Therapy for Visual Restoration. *Int J Mol Sci* 23 : 15041, 2022.

11) **Ozaki A, Sakai D, Mandai M** : hPSC-based treatment of retinal diseases – Current progress and challenges. *Adv Drug Deliv Rev* 221 : 115587, 2025.

12) **Berger AS, Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ** : Photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa : short-term follow-up. *Ophthalmology* 110 : 383–391, 2003.

13) **Das T, del Cerro M, Jalali S, Rao VS, Gullapalli VK, Little C, et al** : The transplantation of human fetal neuroretinal cells in advanced retinitis pigmentosa patients : results of a long-term safety study. *Exp Neurol* 157 : 58–68, 1999.

14) **Humayun MS, de Juan E Jr, del Cerro M, Dagnelie G, Radner W, Sadda SR, et al** : Human neural retinal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3100–3106, 2000.

15) **Radtke ND, Aramant RB, Seiler M, Petry HM** : Preliminary report : indications of improved visual function after retinal sheet transplantation in retinitis pigmentosa patients. *Am J Ophthalmol* 128 : 384–387, 1999.



- 1364 16) **Radtke ND, Seiler MJ, Aramant RB, Petry HM, Pidwell DJ** : Transplantation  
1365 of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithe-  
1366 lium in retinitis pigmentosa patients. *Am J Ophthalmol* 133 : 544–550, 200  
1367 2.
- 1368 17) **Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ** : Visio  
1369 n improvement in retinal degeneration patients by implantation of retin  
1370 a together with retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 146 : 172–18  
1371 2, 2008.
- 1372 18) **Hirami Y, Mandai M, Sugita S, Maeda A, Maeda T, Yamamoto M, et al** : Saf  
1373 ety and stable survival of stem-cell-derived retinal organoid for 2 yea  
1374 rs in patients with retinitis pigmentosa. *Cell Stem Cell* 30 : 1585–1596.  
1375 e6, 2023.
- 1376 19) **Sakai D, Mandai M, Hiram Y, Yamamoto M, Ito SI, Igarashi S, et al** : Tra  
1377 nsplant of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithe  
1378 lium Strips for Macular Degeneration and Retinitis Pigmentosa. *Ophthalm  
1379 ol Sci* 5 : 100770, 2025.
- 1380 20) **Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R** : Intravitreal  
1381 injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hered  
1382 itary retinal dystrophy : a phase I trial. *Retina* 31 : 1207–1214, 2011.
- 1383 21) **Park SS, Bauer G, Abedi M, Pontow S, Panorgias A, Jonnal R, et al** : Intr  
1384 avitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and deg  
1385 enerative retinal disorders : preliminary phase 1 clinical trial finding  
1386 s. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 81–89, 2014.
- 1387 22) **Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, Marti  
1388 ns LC, Jorge R** : Quality of life in patients with retinitis pigmentosa s  
1389 ubmitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticel  
1390 l –clinical trial). *Stem Cell Res Ther* 6 : 29, 2015.
- 1391 23) **Tuekprakhon A, Sangkitporn S, Trinavarat A, Pawestri AR, Vamvanij V, Ru  
1392 angchainikom M, et al** : Intravitreal autologous mesenchymal stem cell tr  
1393 ansplantation : a non-randomized phase I clinical trial in patients with  
1394 retinitis pigmentosa. *Stem Cell Res Ther* 12 : 52, 2021.
- 1395 24) **Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y** : Subretinal adipose tissue-  
1396 derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis  
1397 pigmentosa : a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther* 7 : 178,  
1398 2016.
- 1399 25) **神田寛行, 不二門 尚** : 人工網膜による視覚再生. *日本の眼科* 82 : 1612–1615, 2  
1400 011.
- 1401 26) **神田寛行, 不二門 尚** : 人工網膜. *医学のあゆみ* 236 : 150–151, 2011.

- 1402 27) Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G, Green-berg RJ, Propst RH, Phillip  
1403 s DH : Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in  
1404 blind humans. Arch Ophthalmol 114 : 40-46, 1996.
- 1405 28) Keseru M, Feucht M, Bornfeld N, Laube T, Walter P, Rossler G, et al : Ac  
1406 ute electrical stimulation of human retina with an epiretinal electrode  
1407 array. Acta Ophthalmol 90 : e1-8, 2012.
- 1408 29) Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, e  
1409 t al : Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters  
1410 and combine them to words. Proc Biol Sci 278 : 1489-1497, 2011.
- 1411 30) Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Tano Y, Fukuda Y, Sawai H : Electrophys  
1412 iological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal sti  
1413 mulation for artificial vision in normal and RCS rats. Invest Ophthalmo  
1414 l Vis Sci 45 : 560-566, 2004.
- 1415 31) Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, et al :  
1416 Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroid  
1417 al-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. Inve  
1418 st Ophthalmol Vis Sci 52 : 4726-4733, 2011.