

AMCoR

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

眼科写真 (2008) 25巻:6～17.

網膜色素上皮層に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィ

福井 勝彦, 花田 一臣, 吉田 晃敏

網膜色素上皮層に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィ Macular Dystrophy with a Primary or Principal Lesion in the Retinal Pigment Epithelium

福井 勝彦, 花田 一臣, 吉田 晃敏

Katsuhiko Fukui, Kazuomi Hanada, Akitoshi Yoshida

旭川医科大学眼科学講座

Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

【要旨】

黄斑ジストロフィは、それぞれ異なった遺伝子により規定された酵素異常あるいは代謝異常を基盤にもち、眼底後極部に発生する一群の疾患である。本症の診断には、1) 両眼性である。2) 家族性、遺伝性である。3) 外因がみとめられない。4) 進行性である。という4項目を満たすことが必要である。黄斑ジストロフィの分類は、脈絡膜毛細血管板、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜神経上皮という層状構造のどの部位に初発したか、あるいはどの部位に主要病変が存在するかでの分類が指示されている。現在では、フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography: FA)、さらにインドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography: IA) などに加え網膜電図 (electroretinogram: ERG)、眼球電図 (electro-oculogram: EOG) などの電気生理学的検査および光学的干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) の普及により、ある程度まで存在部位を確認することが可能となった。網膜色素上皮層が主要病変部位となる黄斑ジストロフィは、個体間でも病像は様々で、同一人物でも加齢により変化し、家系調査や経過観察を行わなければ診断が困難な場合も多い。しかしながら本症の病型診断は、検眼鏡所見や蛍光眼底造影所見および網膜機能検査としてのEOGなどの判定から、ほぼ確実に診断できる病型もあると考えられた。網膜色素上皮層に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィには、卵黄様黄斑ジストロフィ、成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ、網膜色素上皮の模様ジストロフィ、家族性ドルーゼン (優性遺伝性ドルーゼン) などが含まれる。今回、我々が経験した症例を文献的考察を含めて報告する。

【 Abstract 】

The concept of macular dystrophy denotes a group of disorders which arise in the posterior pole of the ocular fundus from an underlying enzymatic error or metabolic error defined by a respectively responsible gene. For the diagnosis of this disease, the following four criteria should be fulfilled: 1) binocular involvement, 2) a familial/hereditary disease, 3) no evidence of extrinsic etiologic factors, and 4) a progressive disease. Classification of macular dystrophy is indicated to be based on the particular site of initial development or location of principal lesion(s) in the laminated structure, comprising the lamina choroidocapillaris, Bruch's membrane, retinal pigment epithelium and retinal neuroepithelium. Currently, the site of lesion can now be identified clinically to some extent thanks to the spread of the fluorescence imaging examinations such as fluorescein angiography (FA) and indocyanine green angiography (IA), the electrophysiological examinations such as electroretinogram (ERG) and electro-oculogram (EOG), and the optical coherence tomography (OCT). In macular dystrophy with a principal lesion situated in the retinal pigment epithelium layer, clinical features vary diversely among individual patients and undergo changes with aging even within the same subject, and it is in no few instances difficult to diagnose the condition unless the patient is checked by lineage screening and followed by observations. As for diagnostic typing of this disorder, however, it is considered that there exists a type of disease which can be diagnosed almost definitely based on ophthalmoscopic findings, fluorescence funduscopy findings and retinal function assessments by EOG etc. Subgroups of macular dystrophy with a primary or principal lesion in the retinal pigment epithelium layer include vitelliform macular dystrophy, adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy, pattern dystrophy of retinal pigment epithelium, and familial drusen. This report describes

a case we have recently experienced.

【キーワード】

黄斑ジストロフィ, 網膜色素上皮, 卵黄様黄斑ジストロフィ, 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ, 網膜色素上皮の模様ジストロフィ, 家族性ドルーゼン, 優性遺伝性ドルーゼン

【Key Words】

Macular dystrophy, Retinal pigment epithelium, Vitelliform macular dystrophy, Adult onset foveomacular pigment epithelial dystrophy, Pattern dystrophy of retinal pigment epithelium, Familial drusen, Dominant drusen

はじめに

黄斑ジストロフィとは、それぞれ異なった遺伝子により規定された酵素異常、あるいは代謝異常を基盤にもち、眼底後極部に発生する一群の疾患である。本症の基準としては、1) 片眼が正常あるいは正常に近い視力であっても、十分な経過観察を行えば、両眼性となる。2) 家族性、遺伝性である。3) 外因がまったくみとめられない。4) 検眼鏡所見、視機能障害のいずれからみても、徐々に進行する。という4項目を満たすことが必要である。

黄斑ジストロフィの分類は、検眼鏡所見はジストロフィの病期により変化するため、分類の確実な基礎にはならず、脈絡膜毛細血管板、ブルッフ膜、網膜色素上皮、網膜神経上皮という層状構造の、どの部位に初発したか、あるいはどの部位に主要病変が存在するかでの分類が指示されてきた(表1)。

網膜神経上皮	X染色体若年網膜分離症
視細胞および色素上皮	錐体(-)杆体ジストロフィ スタルガルト病
網膜色素上皮層	卵黄様黄斑ジストロフィ 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ 色素上皮の模様ジストロフィ 家族性(優性遺伝性)ドルーゼン 良性中心性輪状黄斑ジストロフィ
Bruch's 膜	網膜色素線条 偽炎性ジストロフィ
脈絡膜	中心性輪紋状脈絡膜萎縮

表1 初発あるいは主要病変部位による黄斑ジストロフィの分類

厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班・黄斑部疾患分科会による「黄斑ジストロフィ診断の手引き」(1982)

主要病変の存在部位の分類には、病理組織学的検索が基礎となるが、対象となる疾患の多くは高齢者であり、加齢現象の関与が否定できない。現在では、フルオレセイン蛍光眼底造影(以下FA)、さらにインドシアニングリーン蛍光眼底造影(以

下IA)などに加え網膜電図(electroretinogram: ERG)、眼球電図(electro-oculogram: EOG)などの電気生理学的検査および光学的干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)の普及により、ある程度まで存在部位を確認することが可能となった。

網膜色素上皮層に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィには、卵黄様黄斑ジストロフィ、成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ、網膜色素上皮の模様ジストロフィ、家族性ドルーゼン(優性遺伝性ドルーゼン)などが含まれる。今回、我々が経験した症例を文献的考察を含めて報告する。

1. 卵黄様黄斑ジストロフィ (Vitelliform macular dystrophy)

常染色体優性遺伝黄斑ジストロフィで、4~12歳の間(幼児型: infantile)に発症するとされ、病期により卵黄様病巣期、卵黄様物質の吸収期(いり卵期、偽蓄膿期、瘢痕期)の経過をたどる^{1~3)}。

本症は、黄斑部以外の網膜にも出現し、同一家系内においても黄斑病巣の表現型に差がみられ、同一人物の左右眼でも病期の差があり、多様な表現型を示す。卵黄様病巣は、細隙灯顕微鏡所見、蛍光造影所見、単色光撮影所見から網膜色素上皮細胞の内層よりの半分に局在していると推定されている¹⁾。

EOGは、各病期に関わらず強い異常を示し低電位とL/D比の低下がみられ、ERGは錐体系および杆体系に異常を示さない。

<症例>

初診時7歳の女兒。学校検診にて視力低下を指摘され受診した。

視力は右眼0.6 (0.9 × -1.20D)、左眼0.9 (1.0 × +1.20D)。

眼底所見は、両眼の黄斑部に約1視神経乳頭径の円形病巣がみられた(図1 a,b)。前置レンズを用いた細隙灯顕微鏡検査では、網膜神経上皮層が軽度隆起しており、黄白色物質が網膜下腔に前房蓄膿様を呈して貯留していた。

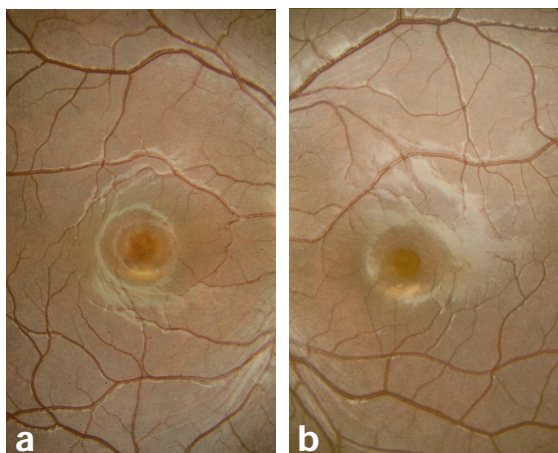


図1 卵黄様黄斑ジストロフィ (a: 右眼 b: 左眼)

約1乳頭径の円形病巣内に網膜色素上皮内のリポフスチンが網膜下腔に流出して黄白色の偽前房蓄膿様の貯留がみられた。

ERGは、右眼には異常をみとめなかった。左眼にa波の減弱を認めたがb波および律動様小波は異常を認めなかった。EOGは、L/D比が右眼1.11、左眼1.20であった(正常値>1.65)。

FAは、両眼の円形病巣は早期から淡い過蛍光を示し、造影後期では蛍光色素の取り込みによる過蛍光の増強がみられた(図2 a,b)。

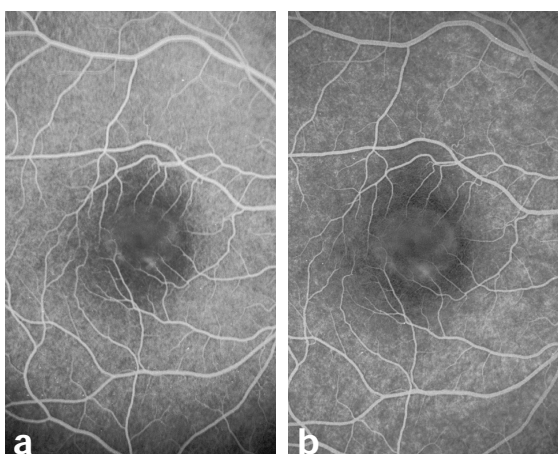


図2 卵黄様黄斑ジストロフィ (右眼FA a: 24秒 b: 618秒)

円形病巣は早期に淡い過蛍光を示し、後期では過蛍光の増強がみられた。

14年経過後の眼底写真を示す(図3 a,b)。両眼ともに前房蓄膿様の貯留が増加し、黄斑部下方の離れた領域に新たな前房蓄膿様の貯留がみられた。右眼に網膜下出血と左眼の前房蓄膿様病巣内に色素沈着がみられた。視力は右眼0.8 (n.c.), 左眼0.8

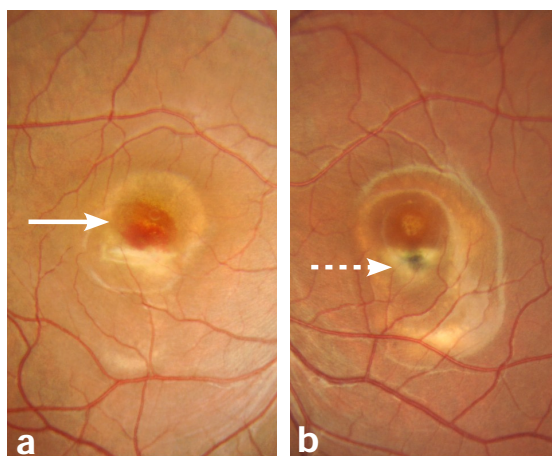


図3 卵黄様黄斑ジストロフィ (14年後 a: 右眼 b: 左眼)

病巣は拡大し、黄斑部下方の離れた領域に新たな前房蓄膿様の貯留と網膜下出血(→)や色素沈着(破線→)がみられた。

(1.0 × -0.25)。

光学的干渉断層計(以下OCT)による画像は、拡大した円形病巣内にリポフスチンの貯留による光学的陰影所見がみられ、前房蓄膿様の貯留した部位は、網膜色素上皮層の隆起がみられた(図4)。

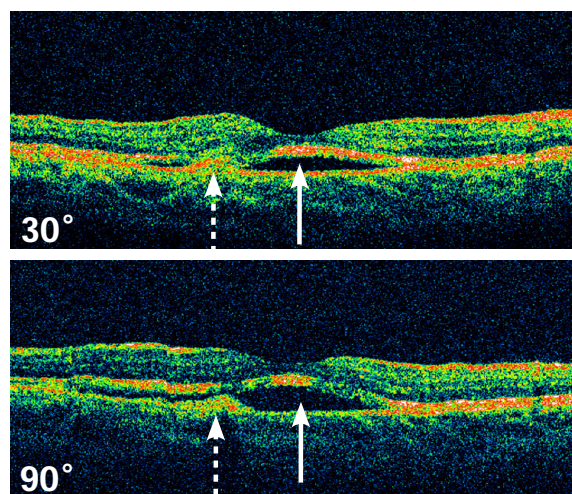


図4 卵黄様黄斑ジストロフィのOCT像 (上: 右眼 下: 左眼)

リポフスチンの貯留による光学的陰影所見(→)と前房蓄膿様の貯留部は隆起(破線→)がみられた。

FAは、両眼の病巣部は早期から環状過蛍光を示し、造影後期は、前房蓄膿様の貯留部は、蛍光色素の取り込みによる強い過蛍光を呈していた(図5 a,b)。

IAは、造影早期で病巣部は低蛍光を示し、造影後期では、拡大した病巣の低蛍光が明瞭となり、病巣辺縁にICG色素の貯留による点状過蛍光がみられた(図6 a,b)。

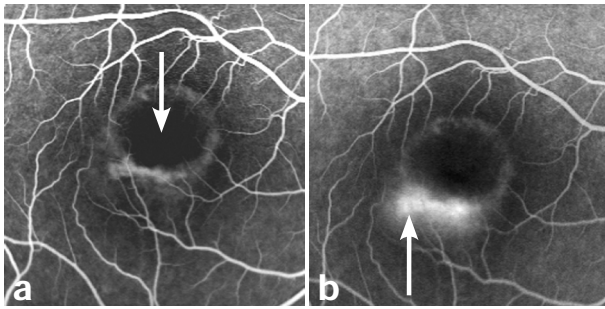


図5 卵黄様黄斑ジストロフィ
(14年後 右眼 FA a: 25秒 b: 596秒)

a: 早期は、網膜下出血は低蛍光(→)を呈し、病巣部には環状過蛍光がみられた。
b: 後期は、前房蓄膿様部(→)は過蛍光の増強がみられた。

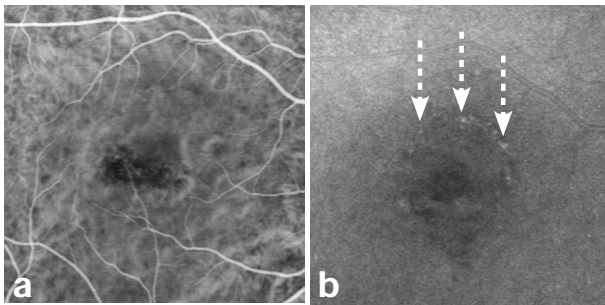


図6 卵黄様黄斑ジストロフィ
(14年後 右眼 IA a: 25秒 b: 596秒)

a: 早期は、前房蓄膿様病巣はブロックによる低蛍光がみられた。
b: 後期は、病巣部周囲に ICG 色素の貯留(波線→)がみられた。

2. 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ (Adult onset foveomacular pigment epithelial dystrophy : AOFPED)

卵黄様黄斑ジストロフィと似ているが、病理組織学的にはドルーゼンとの関連性が認められている。特徴は、一眼あるいは両眼に視力低下を訴える。時に視力低下が認められないこともある。

発症は遅く 30 ~ 50 歳代で、両眼対象性に 1/3 ~ 1/4 視神経乳頭径の円形あるいは楕円形で、黄白色の軽度に隆起した網膜下病巣がみとめられる。傍中心窩に小型のドルーゼンがみられることもある^{4~5)}。

蛍光眼底造影では、典型的には色素沈着斑に相当する低蛍光斑をとり囲む環状過蛍光像がみとめられる。

EOG は正常または軽度の異常を示すこともあるが、卵黄様黄斑ジストロフィとは異なり診断上の意義を持たない。ERG と色覚は正常であるが進行例では赤-緑系の色覚異常が検出される(表2)。

<症例>

64 歳、男性。両眼の視力低下を自覚して眼科を

	卵黄様黄斑ジストロフィ	成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ
発症年齢	20歳代以前(4~12歳)	40歳以降
病巣の大きさ	1/2~1/3乳頭径	1/3~1/4乳頭径
対称性	2(+)	3(+)
視力	初期は正常~軽度低下	初期には、20/30~20/80
色覚	末期に赤-緑異常	末期に赤-緑異常
FAG	卵黄様病巣は低蛍光	卵黄様病巣に輪状のwidow defect
EOG	異常	正常
遺伝	常染色体優性	不定

表2 卵黄様黄斑ジストロフィと成人発症黄斑色素上皮ジストロフィの鑑別

Epstein GA, Rabb MF: Adult vitelliform macular degeneration: diagnosis and natural history. Br J Ophthalmol. 64 : 733-40, 1980.

受診した。

視力は右眼 0.8 (n.c.), 左眼 0.5 (n.c.)。眼圧は左眼 19mmHg。左眼 18mmHg。眼位・眼球運動に異常はなかった。水晶体に軽度の混濁がみられたが角膜、前房、硝子体の中間透光体に異常はみられなかった。

眼底所見は、両眼の黄斑部に約 1/3 視神経乳頭径の黄白色の円形病巣がみられた(図7a,b)。

EOG は、L/D 比が右眼 2.32, 左眼 2.34 と正常であった。OCT は、網膜色素上皮層の肥厚と隆起が認められた(図8)。

FA は、造影早期から黄斑部円形病巣の中心部に低蛍光を伴う環状の過蛍光がみられ、造影後期には病巣内は蛍光色素の取り込みによる蛍光の増強がみられた(図9a,b)。

IA は、円形病巣辺縁にドルーゼンによる点状過蛍光と、背景蛍光を遮蔽する円形の低蛍光が造影早期から後期にかけて認められた(図10a,b)。

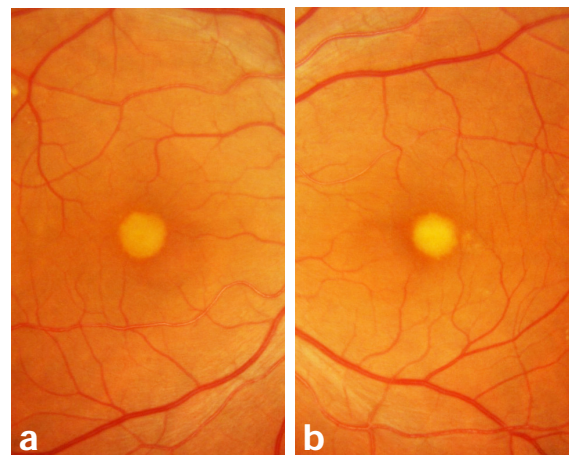


図7 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ
(a: 右眼 b: 左眼)

黄斑部に約 1/3 乳頭径の卵黄様病巣がみられた。

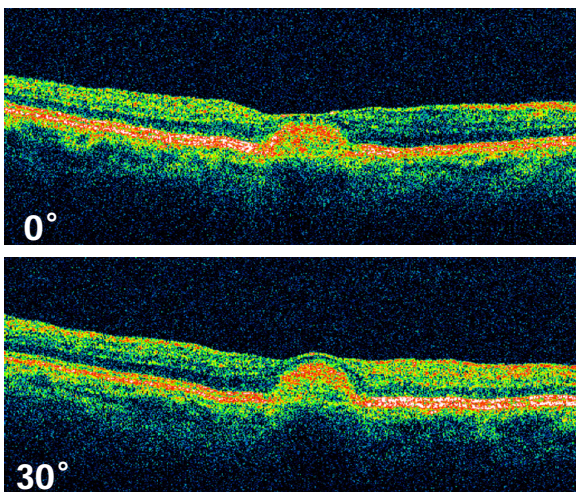


図8 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィのOCT像
(上：右眼 下：左眼)

網膜色素上皮層に隆起がみられた。

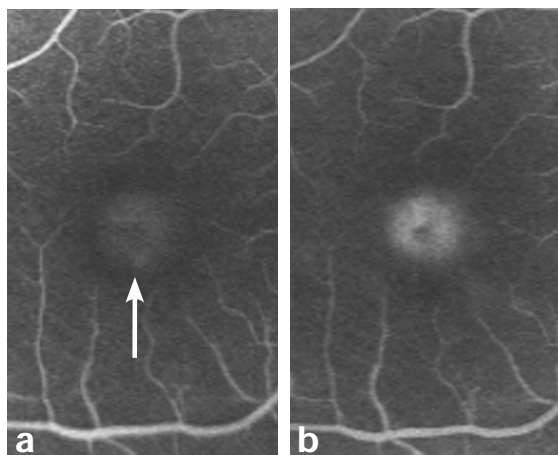


図9 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ
(右眼 FA a：19秒 b：586秒)

早期では、病巣部は淡い過蛍光(→)を呈し、後期では病巣中央部は低蛍光を示し、環状過蛍光が明瞭にみられた。

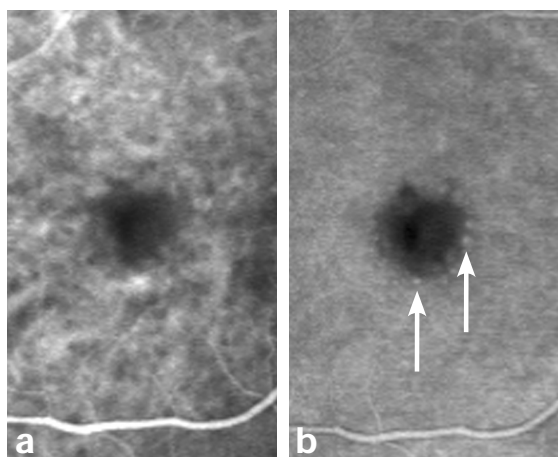


図10 成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ
(右眼 IA a：19秒 b：586秒)

病巣部は早期でブロックによる低蛍光を呈し、後期では、病巣辺縁のドルーゼンは点状過蛍光(→)がみられた。

3. 網膜色素上皮の模様ジストロフィ (patterned dystrophy of retinal pigment epithelium)

眼底後極部または後極部から中間周辺部の網膜深層に蝶形や網目状などの模様状の色素沈着を呈する症候群の総称である。

眼底所見の形態的特徴から、かつて蝶形ジストロフィ、網状ジストロフィ、顆粒状眼底などと報告^{6~12)}されたが、同一家系内に蝶形と網状が混在したり、蝶形や顆粒状眼底の周辺部に網状ジストロフィの特徴がみられることから、模様ジストロフィという一つの疾患群として扱われるようになった。

<症例>

78歳, 男性。両眼の視力低下を自覚して受診した。視力は、右眼 0.1 (0.5 × -1.25D), 左眼 0.5 (0.6 × + 0.50D ⊂ cyl-1.25 D Ax80°)。

眼圧は、左眼 19mmHg。左眼 17mmHg。眼位と眼球運動に異常はなかった。

眼底所見は、黄斑部から血管アーケードの外側に黄白色の不規則な網目状の病変が両眼にみられた(図 11a,b)。

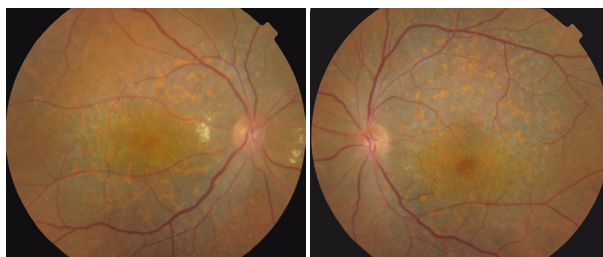


図11 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
(a：右眼 b：左眼)

a：血管アーケードの外側まで、拡がる黄白色の網目状の病変がみられる。視神経乳頭の両側に硬性白斑がみとめられる。

b：血管アーケードの外側まで、拡がる黄白色の網目状の病変がみられる。

OCTは、右眼の中心窩上方に嚢胞様浮腫、左眼の中心窩に浅い光学的陰影所見がみられた。また、両眼の網膜色素上皮層に不正な凹凸が認められた(図 12)。

FAは、右眼の造影早期では血管アーケード内は、window defectによる過蛍光を呈し、網状のblocked hypofluorescenceによる低蛍光がみられた(図 13a)。造影後期では、網状の色素沈着の周囲に点状過蛍光がみられ、網膜色素上皮層のびまん性の障害が示唆された。また、中心窩上方に小円形の過蛍光がみられた。この小円形の過蛍光は、OCTによる断層所見(垂直断：90°, 図 12 上段↑)

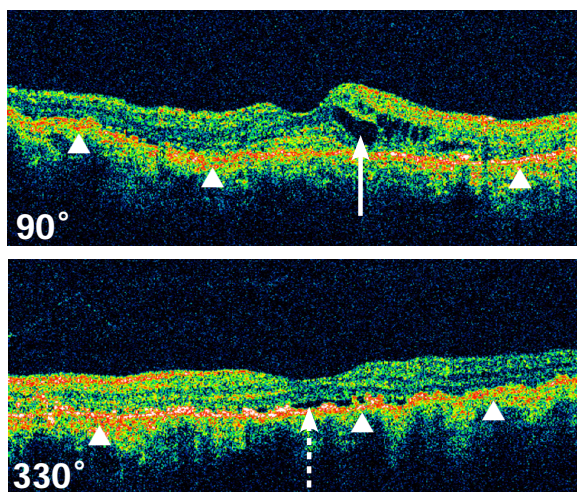


図 12 網膜色素上皮の模様ジストロフィの OCT 像
(上：右眼 下：左眼)

右眼の中心窩上方に嚢胞様浮腫 (→), 左眼の中心窩に浅い光学的陰影所見 (破線→) と両眼の網膜色素上皮層に不正な凹凸 (矢頭) がみられた。

から嚢胞様浮腫の原因であることが推測された (図 13b)。左眼の造影早期では, 右眼と同様に網状の blocked hypofluorescence による低蛍光と網状の色素沈着部内やその辺縁に多発する点状過蛍光がみられた (図 14a)。造影後期では, 点状過蛍光点は拡大し, 血管アーケード内に散在する点状過蛍光が明瞭となった (図 14b)。

IA は, 右眼は造影早期から網状の低蛍光がみられた (図 15a)。造影後期では, 中心窩下鼻側に網膜色素上皮層の障害を示唆する点状過蛍光と約 2 視神経乳頭径の範囲 (破線○) に脈絡膜層内に ICG 色素の組織染による淡い過蛍光がみられた (図 15b)。左眼の造影早期では, 右眼同様に色素沈着による低蛍光がみられた (図 16a)。造影後期は, 中心窩に点状過蛍光と血管アーケード内の脈絡膜層内に ICG 色素の組織染によるびまん性の過蛍光

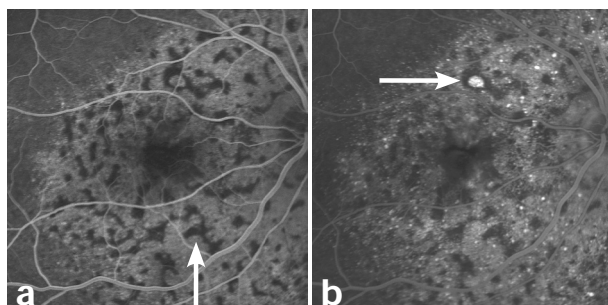


図 13 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
(右眼 FA a: 27 秒 b: 695 秒)

a: 早期では, 血管アーケード内は, window defect による過蛍光と, 網状病巣の色素沈着に対応する blocked hypofluorescence (→) がみられた。
b: 後期では, 網状の色素沈着の周囲に点状過蛍光と中心窩上方に小円形の過蛍光 (→) がみられた。

がみられた。右眼に比較すると脈絡膜層の ICG 色素の貯留による組織染が広範囲であった。中心窩の点状過蛍光は, OCT でみられた中心窩の浅い光学的陰影の原因と推測された (図 16b)。

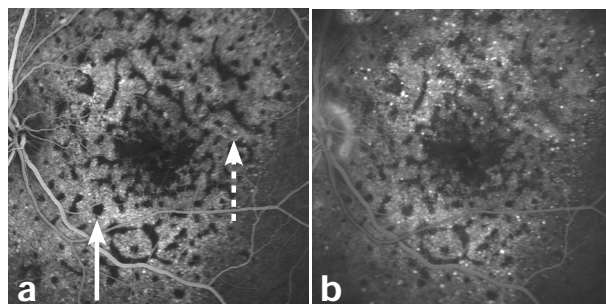


図 14 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
(左眼 FA a: 48 秒 b: 772 秒)

a: 早期では, blocked hypofluorescence (→) と網状の色素沈着の周囲に点状過蛍光 (破線→) がみられた。
b: 後期では, 点状過蛍光は拡大し, 血管アーケード内に散在する点状過蛍光が明瞭となった。

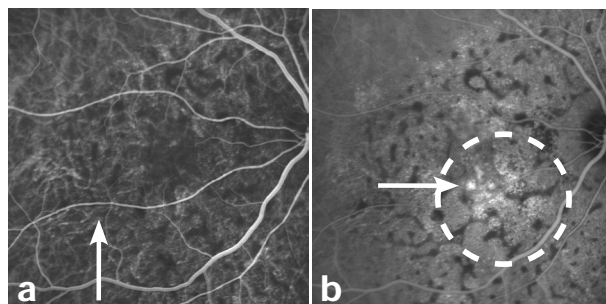


図 15 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
(右眼 IA a: 27 秒 b: 695 秒)

a: 早期では, 色素沈着は低蛍光 (→) がみられた。
b: 後期では, 中心窩に網膜色素上皮の障害を示唆する点状過蛍光 (→) と後極部の脈絡膜層内に ICG 色素の組織染による淡い過蛍光 (破線○) がみられた。

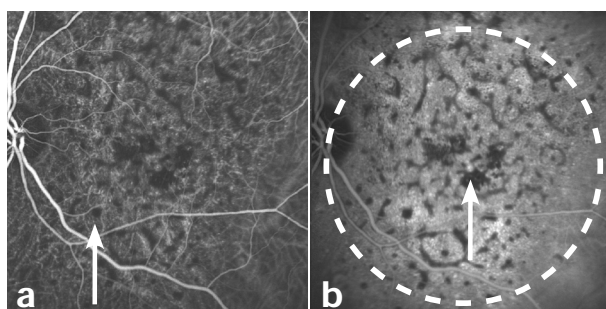


図 16 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
(左眼 FA a: 48 秒 b: 722 秒)

a: 早期では, 色素沈着は低蛍光 (→) がみられた。
b: 後期では, 点状過蛍光 (→) と血管アーケード内の脈絡膜層内に ICG 色素の組織染によるびまん性の過蛍光 (破線○) がみられた。

4. 家族性ドルーゼン (familial drusen)

網膜色素上皮層を初発とする疾患で, 常染色体優性遺伝^{13~16)}の形式をとるため別名を優性遺伝

性ドルーゼン (dominant drusen) ¹⁴⁾ ともいう。発症年齢は低く、初期 (10 ~ 30 歳) には、個々のドルーゼンは小さな境界鮮明な斑点状で、帯黄橙色調を呈する。ドルーゼンには、老人性ドルーゼン、続発性ドルーゼンもあるが視神経乳頭の鼻側にドルーゼンが認められたときには、家族性ドルーゼンと診断する大きな根拠になるとされている。老人性ドルーゼンの発生頻度は 65 才以上 ~ 90 才で 2.6% にみられ、加齢により増加する傾向を示すと報告がある ¹⁷⁾。

蛍光眼底造影では、動脈期から過蛍光 (window defect) を示し、時間とともに明るさを増すが、大きさ、形状は不変である。

<症例 1 (発端者)>

65 歳、男性。両眼の視力障害で受診した。

視力は右眼 0.02 (n.c.)、左眼 0.01 (n.c.)。軽度の水晶体の混濁を認めた。

家族歴：家系に血族結婚はない。祖母と父は 40 歳頃から原因不明の視力障害をきたし、発端者と同年齢頃には失明の状態であったという (表 3)。

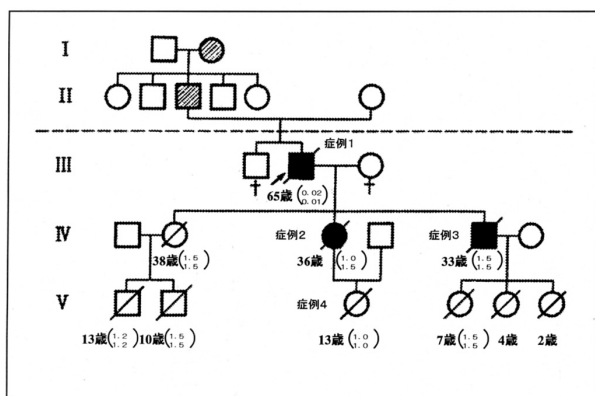


表 3 家族性ドルーゼン (家系図)

→が発端者の症例 1 で、36 歳の次女 (症例 2) と 33 歳の長男 (症例 3) に同疾患の発症を認める。38 歳の長女と次女の 13 歳の娘 (症例 4) に 2 個のドルーゼンを認めた。

眼底所見は、視神経乳頭を含む耳側血管アーケードに囲まれた領域に、黒色の色素斑を伴う黄褐色の網脈絡膜委縮巣がみられた。網脈絡膜委縮巣内には、無数の黄白色の小円形のドルーゼンが密集し、視神経乳頭鼻側まで達していた (図 17a,b)。

ゴールドマン視野計による動的量的視野検査は、両眼ともに周辺視野の狭窄がみられ、黄斑変性巣に対応する大きな中心暗点を両眼に検出した (表 4. 上段)。

ERG は、a 波と b 波に軽度の減弱を認めた。EOG は、基準値 (base value: 暗順応 30 分時の振幅

値) の低下がみられたものの明極時の上昇は十分にあった (表 4. 下段)。

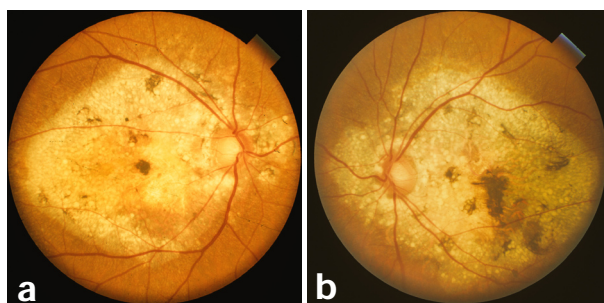


図 17 家族性ドルーゼン (発端者 65 歳男性 a: 右眼 b: 左眼)

a: 視神経乳頭を含む耳側血管アーケードに囲まれた領域に、黒色の色素斑を伴う黄褐色の網脈絡膜委縮巣がみられる。b: 網脈絡膜委縮巣内には、黄白色の小円形のドルーゼンが密集し、視神経乳頭鼻側まで達していた。

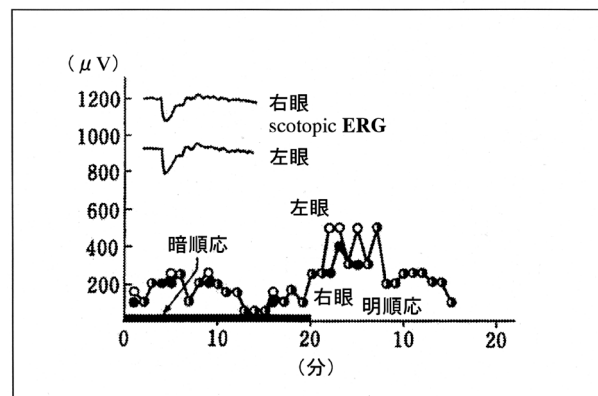
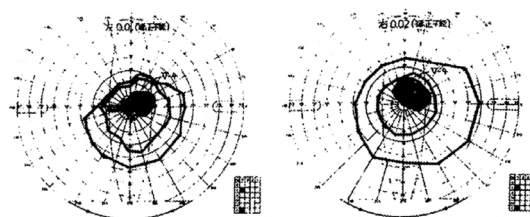


表 4 症例 1 (発端者 65 歳男性) の視野および ERG と EOG

視野は両眼に大きな中心暗点と周辺視野の狭窄がみられた。ERG は a 波と b 波に減弱を認めた。EOG は、基準値が低いが明極時の上昇は十分にあった。

FA は、動脈期前より脈絡膜血管が透見され、造影後期まで低蛍光が持続しており、脈絡膜毛細血管が完全に消失していた (図 18a,b)。

<症例 2 (発端者の次女)>

36 歳、女性。

視力は右眼 0.8 (1.0 × -0.25D)、左眼 0.8 (1.5 × -0.25D ∪ cyl-0.25D Ax100°)。前眼部・中間透光体には、異常が認められなかった。

眼底所見は、視神経乳頭鼻側から黄斑にかけて小型のドルーゼンが密集し、中心窩に向かって放

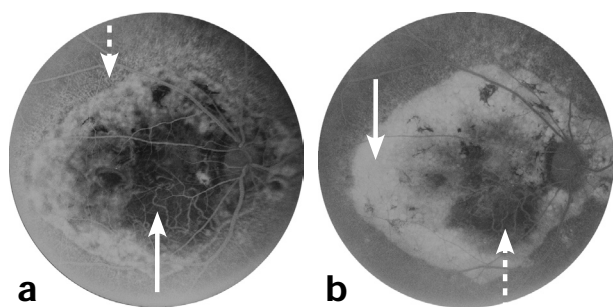


図 18 家族性ドルーゼン
(発端者 65 歳男性 右眼 FA a : 43 秒 b : 443 秒)

a : 早期より脈絡膜内層の血管が透見 (→) された。病巣周辺部のドルーゼン (破線→) は小型で、中央に芯がみられた。b : 病巣部の辺縁は、正常な脈絡膜毛細血管から漏出により、組織染 (→) を呈し、中心部の低蛍光 (破線→) は造影後期まで持続していた。

射状に配列していた。中心窩にはドルーゼンが見られなかったが双眼倒像鏡による観察では、浅い浮腫状であった (図 19a,b)。

ゴールドマン視野計による動的量的視野検査で、両眼に比較中心暗点を認めた (表 5. 上段)。

ERG は、律動様小波と a 波に軽度の減弱を認めた。EOG は平坦型で、L/D 比は右眼 1.44、左眼 1.40 と低値を示した (表 5. 下段)。

FA は、小型のドルーゼンは造影早期から造影後期にかけて window defect による過蛍光を示した。また、中心窩の周囲に虫喰い状の低蛍光巣がみられ、黄斑部と視神経乳頭間に発生しているやや大型のドルーゼンは、早期から過蛍光を示した (図 20a,b)。

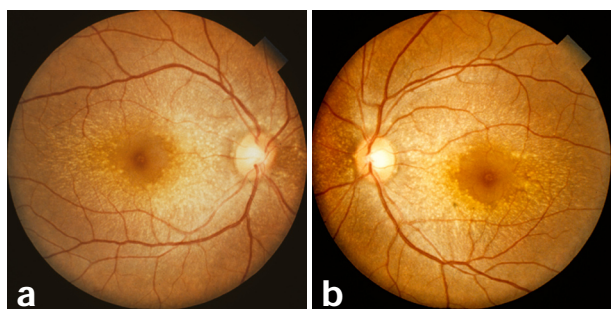


図 19a 家族性ドルーゼン (36 歳次女 a : 右眼 b : 左眼)

a : 視神経乳頭鼻側から黄斑にかけて紡錘形の小型ドルーゼンの密集がみられたが、中心窩鼻側にはドルーゼンはみられなかった。

b : 双眼倒像鏡による検査では、中心窩がやや隆起していた。

< 症例 3 (発端者の長男) >

33 歳、男性。

視力は初診時に右眼 1.5 (n.c.)、左眼 1.5 (n.c.) であった。前眼部・中間透光体には、異常が認められなかった。初診から 3 か月後に左眼の視力が 0.8 (0.9 × -0.75D) と低下した。

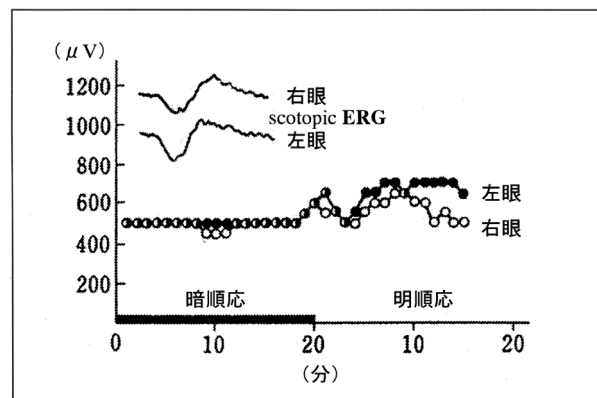
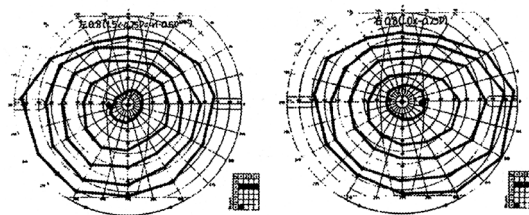


表 5 症例 2 (36 歳次女) の視野および ERG と EOG

視野は両眼に淡い比較中心暗点を認めた。ERG は、a 波と律動様小波に軽い減弱を認めた。EOG は、平坦型 (L/D 比は右眼 1.44、左眼 1.40) を示した。

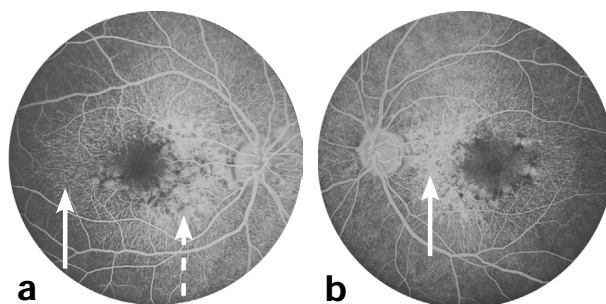


図 20 家族性ドルーゼン

(36 歳次女 FA a : 右眼 14 秒 b : 左眼 276 秒)

a : ドルーゼンは window defect による過蛍光 (→) を呈し、中心窩周囲には、虫喰い状の低蛍光巣 (破線→) がみられた。b : 造影後期では、中心窩鼻側の融合したドルーゼンは、過蛍光の増強 (→) がみられた。

眼底所見は、両眼ともに視神経乳頭鼻側には、ドルーゼンを認めなかったが、視神経乳頭耳側から下耳側に放射状に配列する小型のドルーゼンがみられた。初診から 3 か月後に、中心窩鼻側に黒色色素斑を伴う網膜剥離がみられた (図 21a,b)。

視野は、ゴールドマン視野計による動的量的視野検査で右眼は正常であったが、左眼に網膜剥離に対応する中心暗点を認めた (表 6. 上段)。

ERG は正常。EOG の L/D 比は右眼 2.80、左眼 2.50 と正常であった (表 6. 下段)。

FA は、両眼の中心窩周囲の小型のドルーゼンは、造影早期から window defect による過蛍光を示し、中心窩の鼻側に虫喰い状の低蛍光部がみられた。左眼の中心窩鼻側に、楕円形の網膜剥離が認めら

れた。網膜剥離部は、明瞭な点状の過蛍光点はみられず、初期動脈相から剥離部全体が過蛍光を示し、びまん性に増強することから、網膜剥離部全体が外血液網膜関門の障害をきたしていることが推測された (図 22a,b)。

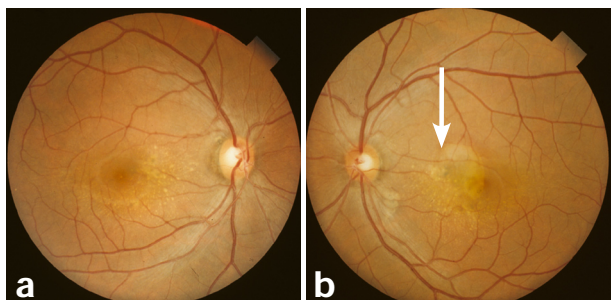


図 21 家族性ドルーゼン (33 歳長男 右眼 a: 右眼 b: 左眼)

a: 乳頭耳側から下耳側に小型のドルーゼンがみられた。
b: 中心窩鼻側に黒色色素斑を伴う網膜剥離部 (→) がみられた。

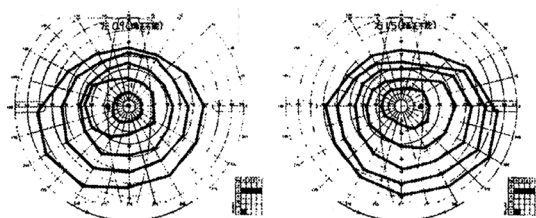


表 6. 症例 3 (33 歳長男) の視野および ERG と EOG

視野は、網膜剥離がある左眼に中心暗点が認められた。ERG と EOG(L/D 比は右眼 2.80, 左眼 2.50) は正常であった。

< 症例 4 (発端者の孫) >

13 歳, 女児。次女の娘。

視力は右眼 1.5 (n.c.), 左眼 1.5 (n.c.) であった。前眼部・中間透光体には、異常が認められなかった。眼底所見は、右眼にのみ黄斑部下方に微細な 2 個の点状ドルーゼンを認めた (図 23)。

(家族性ドルーゼンの症例は、当教室から報告¹³⁾した Doyme's honeycomb macular degeneration の家族例から、著者の承諾の上で引用掲載した。)

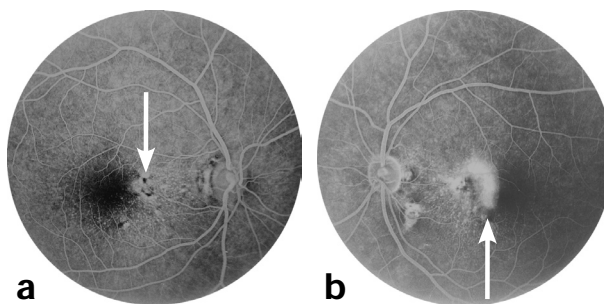


図 22 家族性ドルーゼン (33 歳長男 FA a: 右眼 35 秒 b: 左眼 407 秒)

a: ドルーゼンは早期には、window defect による過蛍光を示し、中心窩鼻側に色素沈着による低蛍光巣 (→) が認められた。
b: 網膜剥離部は、早期に点状の過蛍光点はみられず、蛍光色素の貯留がみられ、後期では瀰漫性に増強 (→) した。

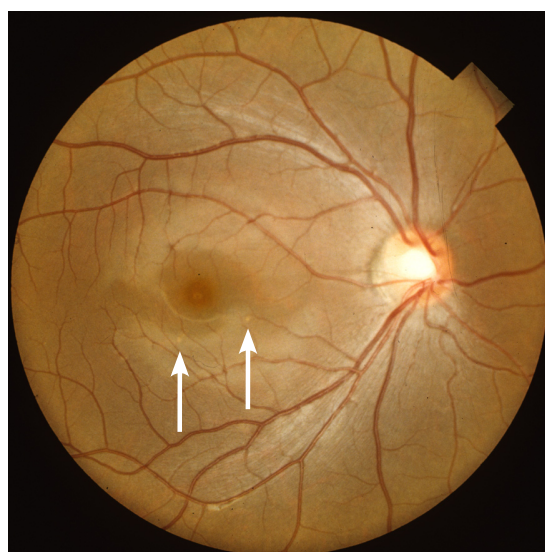


図 23 家族性ドルーゼン (13 歳女児: 右眼)

発端者の孫で次女の娘の右眼の黄斑部下方に 2 個の点状ドルーゼン (→) がみられた。

5. 考察

卵黄様黄斑ジストロフィ (Vitelliform macular dystrophy) に関して、Deutman は卵黄様黄斑ジストロフィの進行過程を「正常眼を示すが EOG に異常がみられる期 (normal fovea but already pathological ERG)」、「前卵黄様期 (previtelliform stage)」、「典型的な卵黄様病巣をみとめる卵黄期 (vitelliform stage)」、「卵黄様病巣が経過とともに黄色物質が黄斑部に散乱する炒り卵期 (scrambled egg stage)」、「嚢胞期 (cystic stage)」、「黄色物質が嚢胞底に貯留する偽蓄膿期 (pseudo-hypopyon stage)」を経て、最後に「黄斑が萎縮する萎縮期 (round choroidal atrophy stage)」と記載した¹⁾。

また、本症は黄斑部以外の網膜にも出現することが報告され、同一人物の左右眼でも病期の差があり、病変の進行にも差があることが明らかとなり、きわめて多彩な表現型を示す疾患とされてい

る。臨床上の特徴は、病巣が黄斑にあっても典型的な卵黄様病変を保っている時期には、良好な中心視力を示し、急性発作期や活動期になると視力は低下する。

蛍光眼底造影所見は、卵黄様病巣期には、造影初期に背景蛍光を遮蔽する blocked hypofluorescence を示し、造影後期には、僅かながら卵黄様病巣への色素の取り込みがみられる。

電気生理学的所見の特徴として、ERG は正常であるが、EOG は異常であることが報告されている^{1,2)}。

EOG は mass response であり、その異常は広汎な網膜色素上皮の機能異常を反映する所見として解釈されている。本症にみられる限局性の卵黄様黄斑部病巣と EOG の高度の異常には矛盾がみられるが、本症の若年者の病理組織学的検索結果において、網膜色素上皮は広汎に異常を示し、細胞質はリポフスチン顆粒で満たされ、その傾向は、黄斑部に著明だが周辺部にもみられたとの報告がある³⁾。また、蛍光顕微鏡所見では、黄斑部および周辺部の網膜色素上皮細胞内にリポフスチンによる強い自発蛍光が認められ、脂溶性色素 (lipopigment) は網膜色素上皮の他、網膜色素上皮と網膜神経上皮間、大食細胞内 (macrophage)、網膜下や脈絡膜にもみられたと報告している。

網膜色素上皮の広汎な異常と主に網膜色素上皮細胞内にみられる多量の異常リポフスチンの存在から、卵黄様病巣という黄斑部に限定した特徴的な臨床所見に限らず広範囲の網膜色素上皮の変性が示唆される。したがって、眼底に異常の認められない時期や片眼にしか異常のみられない時期にも両眼に EOG の異常が生じる。すなわち明順応時に全く明上昇が認められない平坦型、明上昇は認められるが、その割合が正常よりも小さいもの、L/D 比の低下がみられるもの、あるいは明順応時に電位そのものが低下してしまう逆転型などが検出され、本症の診断においては、EOG の異常が診断的価値を有している。

今回、我々の経験した症例は、偽蓄膿期 (pseudohypopyon stage) で 7 歳の女児であった。前置レンズを用いた細隙灯顕微鏡所見では、約 1 視神経乳頭径の円形嚢胞様病巣で網膜神経上皮が軽度の隆起を示し、網膜色素上皮内のリポフスチンが網膜下腔に流出し、嚢胞底に前房蓄膿様に貯留がみられた。

リポフスチンは、細胞質内の不飽和脂肪酸の過酸化によりリソゾーム内に形成される不溶性色素

で加齢性色素あるいは消耗性色素とも呼ばれる。本症例では、網膜色素上皮細胞内へのリポフスチン顆粒の蓄積により、広範囲にわたる網膜色素上皮の機能の指標となる EOG (低 L/D 比) が異常を示したと考えられる。

FA は、造影初期では、円形病巣は淡い過蛍光を呈し、造影後期では網膜下腔に移行したりリポフスチン色素に蛍光色素の取り込みがみられた。

同症例の 14 年経過後の検眼鏡所見では、右眼の円形病巣が拡大し、病巣内に網膜下出血と黄斑部下方の離れた領域に新たな前房蓄膿様の貯留がみられた。左眼の病巣も拡大し、前房蓄膿様病巣内に色素沈着がみられた。

OCT では、前房蓄膿様に貯留した部位には、網膜色素上皮層の隆起がみられた。また、円形病巣内に光学的陰影所見がみられ、網膜神経上皮の上昇の所見は、網膜色素上皮層からの網膜神経上皮下へのリポフスチンの移行により、黄斑部において網膜神経上皮と網膜色素上皮の間に剥離が生じていることを示唆する。

幼児期 (7 歳) に発見された前房蓄膿期の卵黄様黄斑ジストロフィが、14 年後には黄斑部の病巣は、拡大を伴い変化しており、明らかな視力低下は現在までみられないものの、今後も経過観察が必要である。

成人発症黄斑色素上皮ジストロフィ (Adult onset foveomacular pigment epithelial dystrophy) は、1980 年に Epstein⁴⁾ らにより卵黄様黄斑ジストロフィと成人発症黄斑色素上皮ジストロフィの鑑別が報告された。その後、成人発症黄斑色素上皮ジストロフィの家系内に蝶形ジストロフィがみられたりすることなどの模様ジストロフィの所見を共有することから、現在では網膜色素上皮の模様ジストロフィの範疇に入れられている⁵⁾。

本症の卵黄様病巣は、卵黄様黄斑ジストロフィと比べて発症が遅く、大きさも小さい。FA で卵黄様病巣中央に色素沈着に対応する低蛍光 (hypofluorescence) と環状過蛍光 (ring hyperfluorescence) を呈するという特徴があるとされる^{4,5)}。

今回、我々の経験した症例では、初診時すでに 64 歳と高齢であった。検眼鏡所見では、両眼対象性の黄白色の病巣は約 1/3 視神経乳頭径の大きさで病巣周囲にドルーゼンを伴っていた。

FA で病巣中央部が hypofluorescence を呈していた。IA では、円形病巣辺縁にドルーゼンを示唆する点状過蛍光と、背景蛍光を遮蔽する円形の低蛍

光が造影早期から後期にかけて認められた。家系調査はできなかったが、EOG では、L/D 比が 2.30 (正常値: 1.65 以上) であったことにより、卵黄様黄斑ジストロフィと鑑別され、成人発症黄斑色素上皮ジストロフィと診断した。

網膜色素上皮の模様ジストロフィ (patterned dystrophy of retinal pigment epithelium) は、網膜色素上皮層に特徴的な形をした色素沈着を生じる、予後の良い遺伝性黄斑ジストロフィの総称で、現在まで、網状ジストロフィ、紛状眼底、蝶形色素ジストロフィ、常染色体優性網膜色素上皮ジストロフィと、それぞれの報告者によって色素沈着の特有な形態にもとづき記載している^{6~12)}。

1970 年に Deutman らが報告した常染色体優性遺伝形式の蝶形色素ジストロフィでは、両眼黄斑部の網膜色素上皮に、対称性に蝶形の色素沈着が出現する。小児期に発現し、視力は正常あるいは軽度障害され、羞明と変視症が初発症状であることが多いとされている⁸⁾。

本症にみられる黄斑部の色素沈着は、病巣周囲の色素上皮から色素が移動して、色素顆粒を形成することによって出現する。視神経乳頭や網膜血管には異常がみられないが、周辺部網膜にクモ状の色素塊、まだら状の色素脱出など、色々な色素異常がみられる。網膜色素上皮の広範囲にわたる異常に対応して EOG は異常を示す。これに対して、中心および周辺視野、色覚、暗順応、ERG はいずれも正常であると述べている⁸⁾。

Sjögren らが報告した常染色体劣性遺伝形式の網状ジストロフィでは、5 歳頃で発症し、初期には中心窩に色素顆粒の沈着の出現がみられる。この色素沈着の周囲に網目状の色素沈着が形成され、周辺部に広がり、漁網状の形態ができあがる。進行すると、漁網状の形態は不規則になり、色調も淡くなる。中心窩の色素沈着を囲む漁網のそれぞれの大きさは、1 乳頭径以下で、形も不規則である。また、進行期にはドルーゼンが合併してくることもある⁶⁾。ERG、視野、色覚、暗順応、EOG も正常で、視力予後の良い疾患であると述べている。

蛍光眼底造影では、色素沈着部は blocked hypofluorescence がみられ、この部を囲んで淡い過蛍光がみとめられることから、漁網状の色素沈着は、その周囲の色素上皮から色素顆粒が移動したことによると考え、常染色体優性遺伝形式の蝶形色素ジストロフィと同様の色素沈着の形成過程の説明がなされている⁶⁾。しかし、Fishman らは、本症の末期と考えられる病像を紹介し、進行期に

も漁網パターンは消失せず、網膜色素上皮、視細胞、脈絡膜毛細血管板の変性は生涯進行しつづけると主張している¹⁰⁾。

今回、我々の経験した症例は 78 歳で、検眼鏡的所見では、後極部に拡がる黄白色の網目状の模様は明瞭で上下血管アーケード領域まで拡がっていた。

FA の造影早期で本症に特徴的な網状模様の blocked hypofluorescence を呈し、造影後期には、網膜色素上皮のびまん性の障害を示唆する点状過蛍光が多発していた。また、IA では造影早期に色素沈着部はブロックによる低蛍光を示し、造影後期では、網膜色素上皮の障害の強い部位に小点状の ICG 色素の貯留がみられ、びまん性に網膜色素上皮が障害された血管アーケード内の脈絡膜層は、ICG 色素の組織染による過蛍光が明瞭にみられた。

OCT で、両眼の網膜色素上皮層に不正な凹凸がみられたことにより、色素沈着部はその周囲の網膜色素上皮から色素顆粒が移動したことが推測される。さらに、OCT で右眼中心窩上方には嚢胞様浮腫がみられ、左眼中心窩には浅い光学的陰影所見がみられることから、経年変化とともに漁網パターンは消失せず、網膜色素上皮、視細胞、脈絡膜毛細血管板の変性は進行しつづけるとする Fishman らの報告と類似していた¹⁰⁾。

家族性ドルーゼン (familial drusen) は、初期にはドルーゼンが傍中心窩に放射状に出現し、外血液網膜関門に破綻をきたす。進行すると病巣中央部のドルーゼンが大型化し、視神経乳頭鼻側まで出現する。

黄斑部のドルーゼンは、やがて強い網脈絡膜萎縮を伴い消失する。同時に、大型のドルーゼンが密集する網脈絡膜変性巣の周囲には、小型のドルーゼンが帯状に密集する経過を呈する¹³⁾。ERG も Deutman は、正常もしくはわずかに減弱すると報告している¹⁴⁾。EOG に関しては家族例のなかに異常を認めたとの報告がある^{13,15,16)}。

我々の経験した症例の ERG と EOG では、ドルーゼン発生の少ない 33 歳の発端者の長男では、ERG および EOG は正常であった。網脈絡膜萎縮がみられる 65 歳の発端者の ERG は、a 波と b 波に軽い減弱がみられ、EOG は明極時の上昇は十分あったが、基準値が低かった。しかし、点状ドルーゼンが視神経乳頭鼻側から黄斑部にかけて密集し、中心窩に向かって放射状に配列していた典型例の 36 歳の次女では、ERG の a と律動様小波に軽い減弱がみられ、EOG は異常 (平坦型:L/D 比 右眼 1.44,

左眼 1.40) を示した。

男女ともに罹患し、3 世代にわたって発生しており、血族結婚もないことから遺伝形式は、常染色体優性遺伝と考えられる。

蛍光眼底所見では、長男および次女のドルーゼンは window defect による過蛍光を示し、融合化した中心窩鼻側のドルーゼンは蛍光の増強と、中心窩周囲に虫喰い様の小さい低蛍光巣がみとめられた。また、長男の左眼の中心窩鼻側に漿液性網膜剥離による楕円形の過蛍光巣がみられたが、造影早期から明瞭な点状漏出点を示さず、剥離部全体に蛍光色素が現れ、びまん性に増強することから、網膜剥離部は、広範囲の外血液網膜関門の障害をきたしていることが推測された。一方、末期である発端者では、造影初期から脈絡膜深層の血管が透見でき、楕円形の脈絡膜萎縮病巣は、脈絡膜毛細血管板が消失し、造影早期から後期まで充盈欠損による低蛍光が持続していた。したがって、家族内に見られる所見から、視力は初期には正常だが、50～60 歳代では、ドルーゼンの融合、びまん性の網膜色素上皮の萎縮による障害、脈絡膜毛細血管板の消失などのために、高度な視力低下をきたすと考えられる。

網膜色素上皮層に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィは、個体間でも病像は様々で、同一人物でも加齢により変化し、家系調査や経過観察を行わなければ診断が困難な場合も多いが、本症の病型診断は、検眼鏡所見および典型的な蛍光眼底造影所見や網膜機能検査としての EOG などの判定から、ほぼ確実診断できる病型もあると考えられた。

参考文献

- 1) Deutman AF : Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea. Detection of the carrier state. Arch Ophthalmol. 81 : 305-16, 1969.
- 2) Kingham JD, Lochen GP : Vitelliform macular degeneration. Am J Ophthalmol. 84 : 526-31, 1977.
- 3) Weingeist TA, Kobrin JL, Watzke RC : Histopathology of Best's macular dystrophy. Arch Ophthalmol. 100 : 1108-14, 1982.
- 4) Epstein GA, Rabb MF : Adult vitelliform macular degeneration: diagnosis and natural history. Br J Ophthalmol. 64 : 733-40, 1980
- 5) J. Donald M. Gass : Stereoscopic atlas of macular diseases : diagnosis and treatment 4th ed. The CV Mosby, St Louis, 322-325, 1977.
- 6) Sjögren H : Dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae, an earlier not described hereditary eye disease. Acta Ophthalmol (Copenh). 28 : 279-95, 1950.
- 7) Slezak H, Hommer K : Fundus pulverulentus. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 178 : 176-82, 1969.
- 8) Deutman AF, van Blommestein JD, Henkes HE, Waardenburg PJ, Solleveld-van Driest E : Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. Arch Ophthalmol. 83 : 558-69, 1970.
- 9) O'Donnell FE, Schatz H, Reid P, Green WR : Autosomal dominant dystrophy of the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol. 97 : 680-3, 1979.
- 10) Fishman GA, Woolf MB, Goldberg MF, Busse B : Reticular tapeto-retinal dystrophy. As a possible late stage of Sjögren's reticular dystrophy. Br J Ophthalmol. 60 : 35-40, 1976.
- 11) Hsieh RC, Fine BS, Lyons JS : Patterned dystrophies of the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol. 95 : 429-35, 1977.
- 12) 湯沢美都子, Deutman AF : 色素上皮の模様ジストロフィの分類について. 臨眼 36 : 485-89, 1982.
- 13) 高橋正孝, 奈良論一, 大野高子 他 : Doyme's honeycomb macular degeneration の家族例. 臨眼 37 : 691-97, 1983.
- 14) Deutman AF : The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Koninklijke Van Gorcum & Co. NV, Assn, 367-399, 1971.
- 15) Krill AE, Klien BA : Flecked retina syndrome. Arch Ophthalmol. 74 : 496-508, 1965.
- 16) Deutman AF, Jansen LM : Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. Br J Ophthalmol. 54 : 373-82, 1970.
- 17) 戸張幾生 : 斑状網膜症候群、網脈絡膜疾患の最近の知識. 眼科 26 : 1247-53, 1984.