

AMCoR

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

眼科写真 (2009) 26巻:10~22.

黄斑ジストロフィの鑑別

福井勝彦、花田一臣、吉田晃敏

黄斑ジストロフィの鑑別

Differentiation of Macular Dystrophies

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、眼底の黄斑部に両眼性で進行性の病変を呈する疾患の総称である。黄斑ジストロフィでは、検眼鏡所見がきわめて類似することが多い。また、眼底所見が必ずしも典型的な病像のままいつも一定ではなく、病期とともに様々に変化していき、網膜視機能障害の程度も病期により一定しないことなどにより鑑別に苦慮する。本症の病型の鑑別手順としては、(1) 検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ確実に鑑別できる病型 (2) 標的黃斑病巣を呈する病型 (3) 萎縮性黄斑病巣を呈する病型の3群に分けて、鑑別チャートにしたがって分類をすすめるのが効果的である。

【Abstract】

Macular dystrophies are a group of disorders characterized by bilateral progressive degeneration of the macular region of the fundus. Findings of ophthalmoscopy are often extremely similar between different types of macular dystrophies. In addition, ocular fundus findings do not necessarily remain typical but vary at different stages of the disease, and the degree of retinal visual dysfunction also varies at different stages. For these reasons, differentiation of macular dystrophies is difficult. It is efficient to classify macular dystrophies into the following three types: (1) the disease type in which the diagnosis is almost definite based on ophthalmoscopy findings and fluorescein fundus angiography findings; (2) the disease type in which a Bull's eye (macular) lesion is present; and (3) the disease type in which an atrophic macular lesion is present, and conduct the differentiation process according to a chart designed to help the differentiation.

【キーワード】

黄斑ジストロフィ, 錐体ジストロフィ, 錐体杆体ジストロフィ, 卵黄様黄斑ジストロフィ, X染色体若年網膜分離症, Stargardt病 - 黄色斑眼底, 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ, 網膜色素線条, 網膜色素変性

【Key Words】

Macular dystrophy, Cone dystrophy, Cone-rod dystrophy, Vitelliform macular dystrophy, X-linked juvenile retinoschisis, Stargardt's disease-fundus flavimaculatus, Central areolar choroidal dystrophy, Angioid streaks, Retinitis pigmentosa

はじめに

黄斑ジストロフィ (macular dystrophy) は眼底の黄斑部に両眼性、進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称である。ジストロフィ (dystrophy) とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、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、あるいは代謝異常が基盤にある眼底後極部に発生する一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィの鑑別には、(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、両眼性となる疾患である。(2) 家族性、遺伝性の疾患である。(3) なんら外因が加わることなく発生する。(4) 検眼鏡所見、視機能障害、いずれからみても徐々に進行する。これらの4つの項目を満たすことが必須である。

黄斑ジストロフィの分類は、検眼鏡所見は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、Bruch膜、網膜色素上皮、網膜神経上皮という層状構造の、どの組織に初発

したか、あるいはどの組織に主要病変が存在するかで分類¹⁾することが支持されてきた(表1)。このような分類は、初発部位が網膜色素上皮にあるジストロフィでは、初期には視力障害がなく、視細胞を初発病変とするジストロフィでは検眼鏡所見と比較して、視力障害が強いといった事実が臨床に応用されている。

初発あるいは主要病変部位	
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(一杆体)ジストロフィ Stargardt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 良性中心性輪状黄斑ジストロフィ 優性遺伝性ドルーゼン(家族性ドルーゼン)
Bruch膜	偽炎症性ジストロフィ 網膜色素線条
脈絡膜	中心性輪状脈絡膜萎縮

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

「黄斑ジストロフィ診断の手引き」—厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班(1982)から引用

黄斑ジストロフィでは、検眼鏡所見がきわめて類似することが多く、眼底所見が必ずしも典型的な病像のままいつも一定ではなく病期とともに様々に変化していき、網膜視機能障害の程度も病期により一定しないことなどにより鑑別に苦慮する。本症の病型の鑑別手順として以下に述べる3群に分けて、分類をすすめるのが効果的である。

鑑別の手順

黄斑ジストロフィが疑われる症例には、先に述べた4つの必須項目を第一に検討する。後天性の疾患の場合には、病変が炎症性、外傷性、漿液性、滲出性であることから鑑別できる。

ただし加齢を伴う場合、卵黄様黄斑ジストロフィ、家族性ドルーゼン、網膜色素上皮の模様ジストロフィなどの末期では、新生血管黄斑症を生じ黄斑部に漿液性網膜剥離や脈絡膜新生血管による出血性網膜色素上皮剥離などを併発することもあるので留意する。

病型鑑別

本症の病型鑑別では、眼底所見、蛍光眼底造影所見、電気生理学的検査および各種網膜視機能検査の結果から黄斑ジストロフィが疑われるとき、(1) 検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ

確実に鑑別できる病型(2) 標的黃斑病巣を呈する病型(3) 萎縮性黄斑病巣を呈する病型の3群に分けて鑑別したうえで、家系調査や経過観察をすすめる。また、近年の分子生物学の進歩に伴い、網脈絡膜および黄斑ジストロフィの原因遺伝子が解明されつつある。原因遺伝子と遺伝子座位が一致すれば鑑別は確実である(表2)。今回、我々が経験した黄斑ジストロフィの症例を報告する。

病名	原因遺伝子	遺伝子座位
網膜色素変性症	ペリフェリン/RDS (網膜色素変性の原因遺伝子)	6p
色素上皮の模様ジストロフィ	ペリフェリン/RDS	6p21.1-cen
成人型卵黄様黄斑ジストロフィ	ペリフェリン/RDS, VMD	6p
Stargardt病	ABCR4, CNGB, ELOVL4	1p21-13
卵黄様黄斑ジストロフィ(Best病)	VMD2 (常染色体優性遺伝家系)	11q13
錐体(杆体)ジストロフィ	RPE65, CRB1, RPGRIP1, AIPL1, GUCY2D, CRX, GUCA1A, RIMS1, UNC119, ABCR4, RDH5, RPGR	18q21.1
X染色体若年網膜分離症	XLR51	Xp22.1-p22.3
中心性輪状脈絡膜ジストロフィ	ペリフェリン/RDS (常染色体優性遺伝家系)	6p
家族性ドルーゼン	EFEMP1	2p16
網膜色素線条	ABCC6	16p13.1

表2 黄斑ジストロフィの原因遺伝子と遺伝子座位

遺伝子座位: 数字(染色体番号), qは長腕(pは短腕)

1. 検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ確実に鑑別できる黄斑ジストロフィ(表3)

病名	遺伝形式	発病年齢	黄斑部所見	ERG	EOG
卵黄様黄斑ジストロフィ	常染色体優性	生下時~15	卵黄期 偽蓄膿期	正常	異常 (保因者も異常)
黄色斑を伴うStargardt病	常染色体劣性	6~20	黄斑周囲黄色斑 びまん性黄色斑	正常 正常	II群(正常) III群(異常)
X染色体若年網膜分離症	X染色体劣性	4~8	中心高分離症 (車軸状の變形形成)	b波の異常 (陰性型ERG)	正常
中心性輪状脈絡膜ジストロフィ	常染色体優性	40~	網膜色素上皮と脈絡膜萎縮病巣	正常	正常
家族性ドルーゼン	常染色体優性	10~30	集簇するドルーゼン	正常	正常→異常
網膜色素上皮の模様ジストロフィ	常染色体優性 常染色体劣性	10 5	特徴的な色素沈着	正常 正常→異常	異常 正常→異常
網膜色素線条	常染色体劣性	40~	乳頭周囲の線条		

表3 検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ確実に鑑別できる病型

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

典型的な卵黄期(図1)や偽蓄膿期(図2)は検眼鏡所見でほぼ鑑別が可能である。VMD2は本症との関連がわかっている唯一の遺伝子である。検眼鏡所見以外にEOGの異常(低L/D比)が診断的価値を有している。

2) 黄色斑を伴うStargardt病-黄色斑眼底群 (Stargardt's disease-fundus flavimaculatus group)

Stargardt病-黄色斑眼底II群は、黄斑部の萎縮病巣の周囲に黄色斑(yellow fleck)を呈する。



図 1 卵黄様黄斑ジストロフィ (卵黄期)
卵黄様病巣を呈し、一部は炒り卵様期の所見がみられる。



図 2 卵黄様黄斑ジストロフィ (偽蓄膿期)
網膜色素上皮内のリポフスチン顆粒が網膜下に流出して嚢胞底に貯留がみられる。

Stargardt 病 - 黄色斑眼底Ⅲ群では、黄斑部の萎縮病巣と後極部に点状、線状あるいは斑状のさまざまな形態を呈し、びまん性に散在する黄色斑がみられる (図 3)。近年、開発された光学的干渉断層計 (以後 OCT) では、黄斑部の萎縮病巣の網膜視細胞層に非薄化がみられる (図 4)。



図 3 Stargardt 病 - 黄色斑眼底Ⅲ群
後極部にび慢性に散在する黄色斑と萎縮性黄斑病巣がみられる。

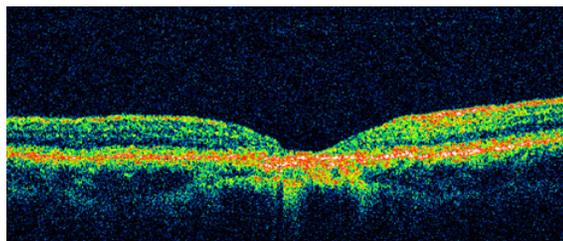


図 4 Stargardt 病 - 黄色斑眼底Ⅲ群の OCT 画像
萎縮病巣の網膜視細胞層に非薄化がみられる。

病期 (I 群, II 群, III 群, IV 群; Nobel ら分類) や眼底所見の多様性にも関わらず全ての症例に共通して蛍光眼底造影で造影初期から後期にわたって背景蛍光が暗くみられる現象 (dark choroid) も本症の特徴である (図 5)。

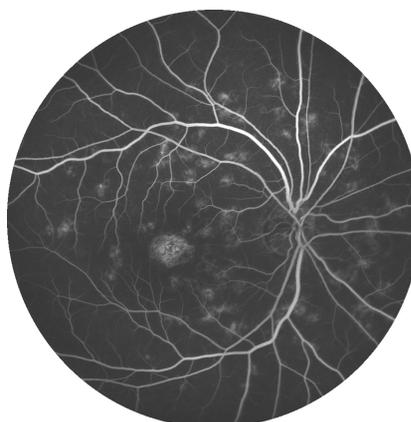


図 5 蛍光眼底造影における dark choroids 所見
網膜色素上皮に蓄積したリポフスチンにより脈絡膜背景蛍光が暗くみられる。

網膜色素上皮に蓄積したリポフスチンによる脈絡膜背景蛍光の隠蔽効果 (dark choroid) は本症鑑別の必要条件である。しかし、常染色体劣性遺伝で錐体杆体ジストロフィのびまん性斑点状色素塊沈着型 (diffuse spotty pigment clumping type; Krill)^{2~4)} (図 6) においても dark choroid がみられるので鑑別上の注意が必要である (図 7)。Stargardt 病 - 黄色斑眼底群では、杆体細胞の内節に発現する膜特異的 ATP 結合カセットトランスポートター (ATP-binding cassette transporter-retina; ABCR) が原因遺伝子⁵⁾ である。錐体 (杆体) ジストロフィの原因遺伝子 (表 2) の一つに ABCR が報告されている。

3) X 染色体若年網膜分離症 (X-linked juvenile retinoschisis; XLRS)

X 染色体劣性遺伝を示す両眼性、進行性の疾患である。中心窩に嚢胞状構造の皺襞形成がみられ、車軸状の皺形成 (図 8) および網膜神経上皮層が分



図6 錐体杆体ジストロフィのびまん性斑点状色素塊沈着型

黄斑部中央に萎縮病巣がみられ、病巣は全体として周辺部に向かって拡大している。

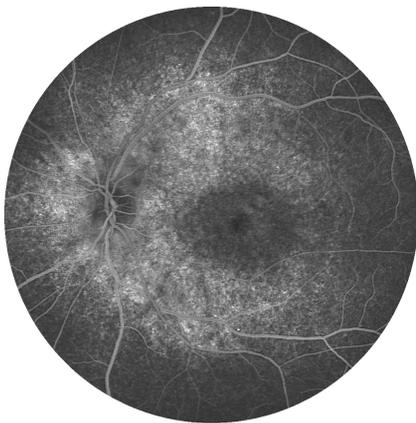


図7 図6の蛍光眼底像

萎縮病巣は window defect による過蛍光がみられ、周辺部は dark choroids を呈している。

離する中心窩分離症 (foveal retinoschisis) や約半数に周辺部網膜に銀箔様 (金箔様) 反射がみられることで検眼鏡所見から鑑別可能である (図9)。

OCT では、中心窩に外網状層と内顆粒層にまたがる嚢胞様スペースとミュラー細胞による架橋形成を伴った網膜分離の所見が確認できる (図10)。この特異的な黄斑所見は、年齢の経過とともに消失し、やがて中心窩は非特異的な萎縮病変に移行する。この場合は、単一閃光 ERG で a 波は正常で b 波が基線より減弱する陰性波形 (negative ERG) を確認することで X 染色体若年網膜分離症と鑑別⁶⁾ できる (図11)。原因遺伝子である *RS1* 遺伝子は視細胞と双極細胞に発現していることが報告されている。

4) 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ (Central areolar choroidal dystrophy)

黄斑部の脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮が変性萎縮し、脈絡膜の中・大血管は障害されない黄斑ジストロフィである。常染色体優性遺伝と常染

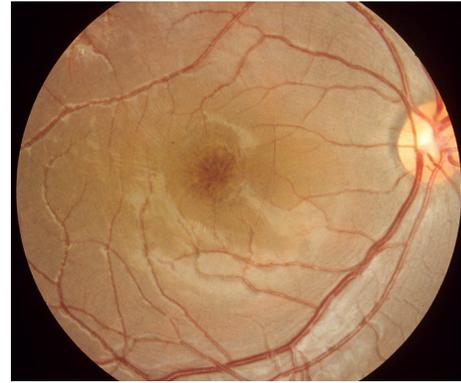


図8 X染色体若年網膜分離症

中心窩に嚢胞状構造の皺襞形成がみられる。



図9 X染色体若年網膜分離症の周辺部

周辺部網膜に銀箔様 (金箔様) 反射がみられる。

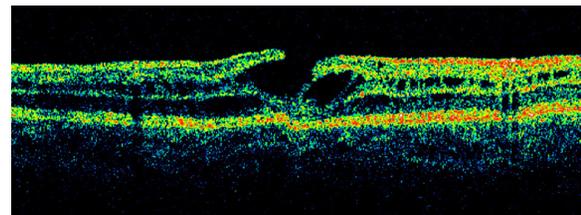


図10 X染色体若年網膜分離症のOCT画像

内網状層と外顆粒層にまたがる嚢胞様スペースとミュラー細胞と考えられる架橋形成がみられる。

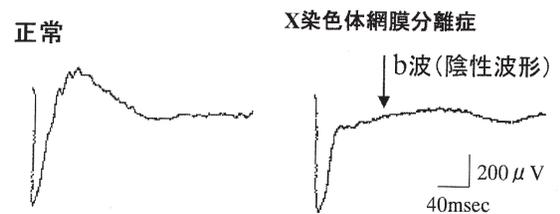


図11 X染色体網膜分離症における単一閃光 ERG

b 波の起源であるミュラー細胞に障害があるため単一閃光 ERG で陰性型の波形がみられる。

染色体劣性遺伝が報告されている。従来、中心性輪紋状脈絡膜萎縮症 (Central areolar choroidal atrophy) とよばれていた疾患である。40 歳以降に発症することが多い。

病初期では、中心窩や黄斑部に顆粒状の網膜色

素上皮の萎縮⁷⁾がみられ、検眼鏡所見だけでは萎縮性黄斑病巣を呈する他の黄斑ジストロフィとの鑑別が困難である。本症は進行性のため、末期では高度な視力障害が認められる。しかし、中心窩付近の網膜が障害されずに島状に残ると進行例でも視力は良く保たれる(図12)。

末期例には、境界鮮明な脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮の萎縮巣が両眼にみとめられ、病巣内の脈絡膜血管は黄白色を呈する脈絡膜血管硬化の特徴的な眼底所見がみられるため検眼鏡所見で鑑別可能である(図13)。常染色体優性遺伝家系では、原因遺伝子の一つにペリフェリン/RDSが報告されている。



図12 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ
中心窩付近の網膜が障害されずに島状に残っている。



図13 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ(末期)
境界鮮明な脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮の萎縮巣がみられる。

5) 家族性ドルーゼン (Familial drusen)

黄斑部を中心に広い範囲にわたり、帯黄白色の境界鮮明な斑点としてみとめられる。蛍光眼底造影では境界鮮明な window defect による過蛍光を示す斑点がみられる。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鑑別する大きな根拠になるとされている(図14)。末期になるとドルーゼンは癒合し、色素沈着を伴う網脈絡膜萎縮病巣を生じる^{8, 9)}。原因遺伝子は

EFEMP1 である。



図14 家族性ドルーゼン
ドルーゼンが傍中心窩に放射状に配列し鼻側にもみられる。

6) 網膜色素上皮の模様ジストロフィ (Patterned dystrophy of the Retinal pigment epithelium)

眼底後極部または後極部から中間周辺部の網膜色素上皮に蝶形や網目状の特有な形態を持った色素沈着を呈する疾患で、比較的まれな疾患であるが蛍光眼底造影所見に基づいて鑑別が出来る(図15)。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、その周囲の網膜色素上皮から色素顆粒が移動したことによると考えられている^{9, 10)}。原因遺伝子は網膜色素変性の原因遺伝子と同じペリフェリン/RDS である。



図15 網膜色素上皮の模様ジストロフィ
黄斑部から血管アーケードに黄白色の網目状病変がみられる。

7) 網膜色素線条 (Angioid streaks)

Bruch 膜の結合組織の一つである弾性線維が変性し萎縮して断裂し、地割れ様の色素沈着が眼底にみられるのを特徴とする疾患¹¹⁾である(図16)。後極部から赤道部の眼底に西洋梨子様の色調異常(梨子地状眼底: peaud d'orange fundus)を認める

こともある。この所見がみられれば鑑別は可能である。男性に多く、通常 40～50 歳代で発症する。常染色体優性あるいは劣性遺伝を示す。1929 年に Groenblad と Strandberg が皮膚病変と眼病変が同じ原因から起こり、この疾患が先天性の結合組織異常であることを報告した。原因遺伝子は ABCG6 である。



図 16 網膜色素線条
視神経乳頭から周囲へ黒褐色の線条が放射状に延びている。

2. 標的黃斑病巣を呈する病型の鑑別

厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 (1982) ¹⁾ から報告された一覧表を示す (表 4)。

錐体 (杆体) ジストロフィは、進行性の錐体機能不全を共通項とする遺伝的な疾患の総称であるが、杆体機能の障害程度により、錐体ジストロフィと錐体杆体ジストロフィとをあえて分類した。よって標的黃斑病巣を呈する病型の主要なものは、① Stargardt 病の初期、②錐体ジストロフィ、③錐体杆体ジストロフィ、④網膜色素変性症の 4 つで、他は比較的まれである。標的黃斑病巣を呈する病

型を鑑別チャートに従って分類する (表 5)。

病名	遺伝形式	視力	色覚異常	photopic (ERG)	scotopic (ERG)	EOG 異常
Stargardt病 (初期)	常染色体劣性	不良	軽度	-	-	-
錐体ジストロフィ (標的黃斑型)	常染色体優性	不良	高度	3+	→+	→2+
杆体-錐体ジストロフィ	不定	不良	高度	2+	3+	3+
優性遺伝性類囊胞黃斑ジストロフィ	常染色体優性	不良	軽度~中等度	-	-	-~+
良性中心性輪状黃斑ジストロフィ	常染色体優性	良好	軽度~中等度	-(~+)	-(~+)	-(~+)

() は研究者により意見の異なる所見
(黄斑ジストロフィ診断の手引きより引用: 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 1982.)

表 4 標的黃斑病巣を呈する黄斑ジストロフィ

1) 第一ステップ

蛍光眼底造影所見から類囊胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema:CME) を呈する優性遺伝性類囊胞黄斑ジストロフィと dark choroid がみられる Stargardt 病を鑑別する (図 17, 18)。

次に、蛍光眼底造影で特徴的な所見がみられない疾患から中心視力が高齢でも 0.8 前後と良好な良性中心性輪状黄斑ジストロフィと不良群を分類する。

優性遺伝性類囊胞黄斑ジストロフィ (Dominant cystoid macular dystrophy) は、1976 年 Deutman が記載した黄斑部類囊胞浮腫を伴う常染色体優性遺伝性黄斑ジストロフィ ^{12, 13)} である。一方、良性中心性輪状黄斑ジストロフィ (Benign concentric annular macular dystrophy) ^{14,15)} は、標的黃斑病巣を呈する進行の非常に緩慢な黄斑ジストロフィで遺伝形式は常染色体優性遺伝で視力障害は認めないか、認めても極めて軽度の病型とされ、厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 (1982) ¹⁾

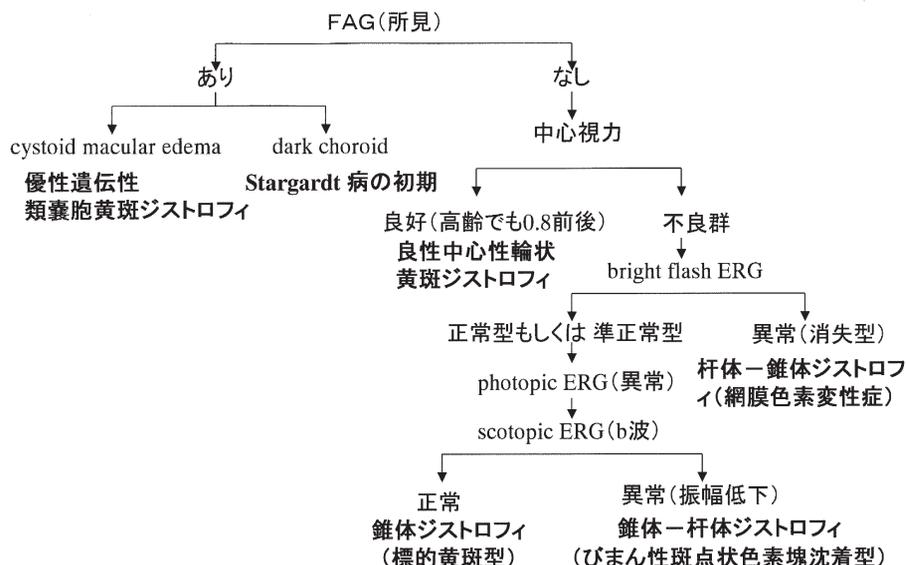


表 5 標的黃斑病巣を呈する黄斑ジストロフィの鑑別チャート

から報告された一覧表(表4)に掲載されているが、これらの症例は、自験例がないため文献の掲載に留める。



図17 標的黃斑病巣を呈する Stargardt 病 - 黄色斑眼底 I 群

黄斑部に楕円形の標的黃斑病巣 (bull's eye macula lesion) がみられる。



図18 Stargardt 病 - 黄色斑眼底 I 群の蛍光眼底像

黄斑部の萎縮病巣は window defect による過蛍光を呈し背景蛍光は低蛍光となる dark choroid がみられる。

2) 第二ステップ

中心視力の不良群から各種網膜電位図(ERG)を施行する。単一閃光 ERG (bright flash ERG) にて正常型もしくは準正常型 (subnormal) と消失型 (non-recordable) に分類する (図19)。

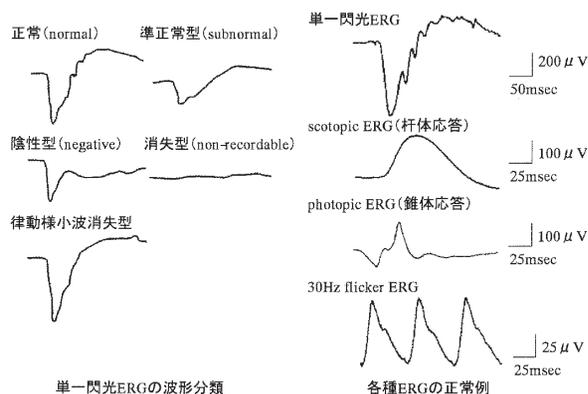


図19 単一閃光 ERG (bright flash ERG) における波形の分類と各種 ERG の正常例の波形

網膜色素変性 (Retinitis pigmentosa) は、視細胞および網膜色素上皮が進行性に障害される遺伝性疾患群で桿体機能障害が先行し、最終的には錐体機能障害を伴い視力低下がみられる桿体-錐体ジストロフィである。

眼底所見では、網膜色素上皮由来のメラニン色素が網膜血管周囲やグリア細胞に沈着し、骨小体様の色素沈着を呈し、黄斑部の網膜色素上皮の萎縮と標的黃斑 (bull's eye macula) がみられる (図20)。

網膜色素変性の進行例では、単一閃光 ERG で早期から減弱あるいは消失型 (non-recordable) を示すため鑑別のために有用な検査である。錐体機能が残存している例では、錐体応答 (photopic ERG) は記録可能だが桿体応答 (scotopic ERG) は全く記録できない (図19)。原因遺伝子は常染色体優性遺伝で17種類、常染色体劣性遺伝で21種類、X染色体劣性遺伝で2種類が報告¹⁶⁾されている。



図20 網膜色素変性

黄斑部に標的黃斑 (bull's eye macula) と骨小体様の色素沈着および網膜血管は狭細化がみられた。

3) 第三ステップ

錐体ジストロフィと錐体桿体ジストロフィを鑑別する。

錐体ジストロフィは、進行性の中心視力低下、重篤な色覚障害および ERG の明所視成分 (photopic ERG b 波, flicker ERG) の選択的障害を特徴とし、進行性の錐体機能の障害をきたす黄斑ジストロフィである。著しい錐体機能 (photopic ERG) の異常をきたすが、桿体機能 (scotopic ERG) は正常かあるいは軽度の異常を示す。黄斑部に限定した網膜色素上皮の萎縮がみられ、常染色体優性遺伝を示す標的黃斑病巣型 (bull's eye macula lesion type) がこれに相当する (図21, 22)。

常染色体優性遺伝の錐体ジストロフィでは原因遺伝子¹⁹⁾としてペリフェリン/RDSの幾つかのコードン(各アミノ酸に対する3つの塩基配列)の変位

黄斑ジストロフィの鑑別



図 21 標的黄斑型 (bull's eye macula type) の錐体ジストロフィ

黄斑病巣の中央が暗く見え、その周囲をとりかこむ脱色素帯がみられる。

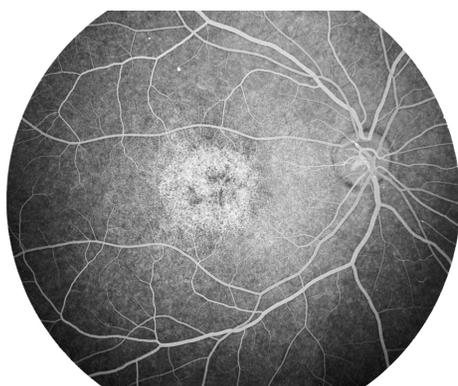


図 22 標的黄斑型 (bull's eye macula type) を呈する錐体ジストロフィの蛍光眼底像

黄斑部は window defect により、顆粒状の過蛍光を呈する。

が報告されている。ペリフェリン/RDS 遺伝子は網膜色素変性の責任遺伝子と知られており、遺伝子の変異部のアミノ酸によって規定される遺伝的異質にもとづいて網膜色素変性症あるいは錐体ジストロフィを生ずると考えられている。

錐体杆体ジストロフィでは、これらに杆体機能 (scotopic ERG) の減弱が加わる。本症は、錐体が最初に障害されるが、この錐体に隣接する網膜色素上皮も著明に障害され、進行して杆体も障害され、杆体-錐体ジストロフィ (網膜色素変性症) と逆の進行過程をとる疾患である。Krill らは、常染色体劣性遺伝を示す錐体ジストロフィのびまん性斑点状色素塊沈着型 (diffuse spotty pigment clumping type)^{2, 3)} に、本邦では網膜色素上皮萎縮型¹⁷⁾ と分類している。中心窩周囲が強く変性して褐色を呈し、病巣は周辺部に向かって拡大し、進行するとごま塩状を呈し、点状の色素沈着を伴うものがみられる (図 23)。

蛍光眼底造影では、後極部から血管アーケードを超えた広範囲に網膜色素上皮の萎縮が明瞭にみられ点状の色素沈着部は blocked hypofluorescence

を呈している (図 24)。錐体ジストロフィならびに錐体杆体ジストロフィの診断では、杆体応答と錐体応答の分離記録¹⁸⁾ が必須である (図 25)。



図 23 錐体杆体ジストロフィ (びまん性斑点状色素塊沈着型)

びまん性の網膜色素上皮の萎縮が周辺部に向かって拡大し、点状の色素沈着がみられる。

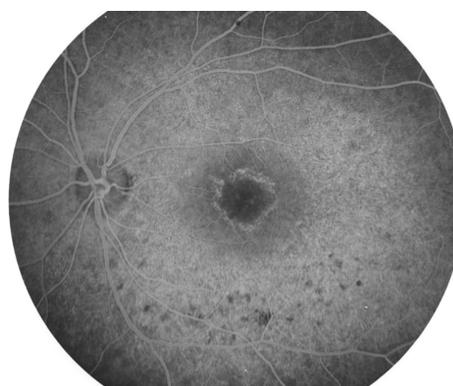


図 24 錐体杆体ジストロフィ (びまん性斑点状色素塊沈着型) の蛍光眼底像

後極部から血管アーケードを超えてびまん性の網膜色素上皮が萎縮し、色素沈着は blocked hypofluorescence を示す。

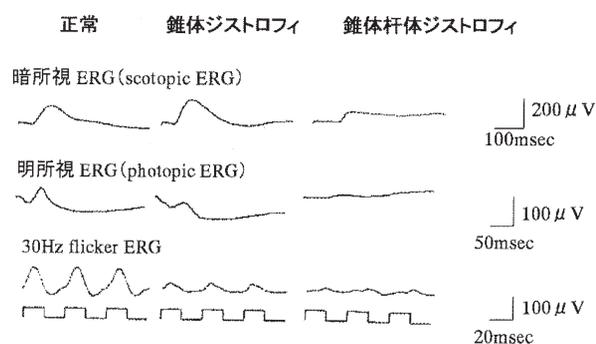


図 25 錐体ジストロフィおよび錐体杆体ジストロフィにおける暗所視 ERG, 明所視 ERG, 30Hz フリッカー ERG

錐体ジストロフィでは、錐体系応答の選択的障害がみられ、錐体杆体ジストロフィでは、錐体系および杆体系の著しい障害がみられる。

3. 萎縮性黄斑病巣を呈する病型の鑑別

黄斑ジストロフィで萎縮性黄斑病巣を呈する主要なものは、①卵黄様黄斑ジストロフィの末期 (円

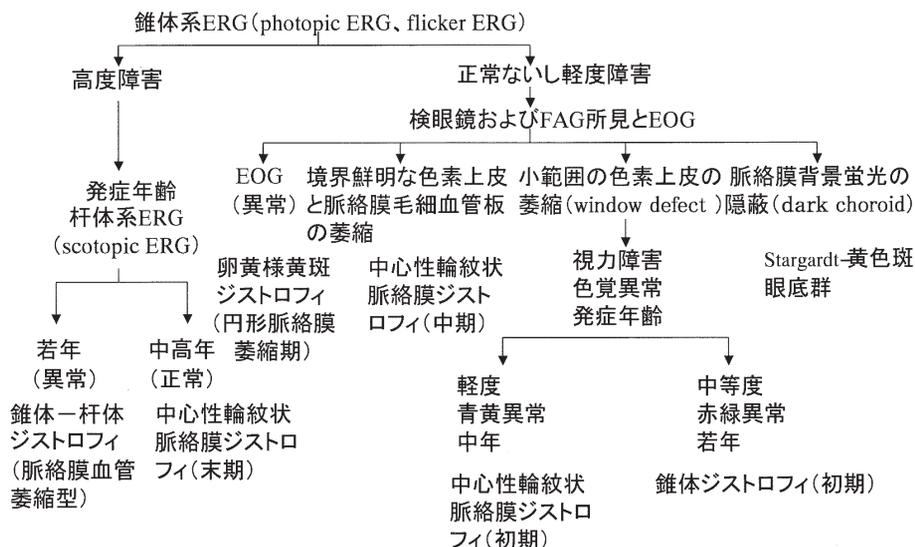


表 6 萎縮性黄斑病巣を伴う黄斑ジストロフィの鑑別チャート

形脈絡膜萎縮期), ② Stargardt 病, ③錐体ジストロフィの末期, ④中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの 4 つである。萎縮性黄斑病巣を呈する病型を鑑別チャート (表 6) に従って分類する。

1) 第一ステップ

錐体系 ERG (photopic ERG, flicker ERG) により, 正常および軽度障害と高度障害に分類する。

高度障害例では, 常染色体優性遺伝を示すもののうち少数であるが, 発症年齢が若年で杆体系 ERG (scotopic ERG) が異常を示す進行性錐体杆体ジストロフィ末期の脈絡膜血管萎縮型 (choroidal vascular atrophy type) と発症年齢が中高年で, 杆体系 ERG (scotopic ERG) が正常を示す中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの末期を鑑別する。

脈絡膜血管萎縮型の錐体杆体ジストロフィは, 黄斑部の萎縮病巣とともに後極部にびまん性の網膜色素上皮の萎縮がみられる (図 26)。



図 26 錐体杆体ジストロフィ (脈絡膜血管萎縮型) の末期 黄斑部の萎縮病巣とともに, 後極部にびまん性の色素上皮の萎縮がみられる。

蛍光眼底造影では, 黄斑部の萎縮病巣内の脈絡膜毛細血管板が萎縮し脈絡膜中大血管が透見でき, 後極部に広範囲の網膜色素上皮の萎縮は, window defect による顆粒状の過蛍光が明瞭になる (図 27)。

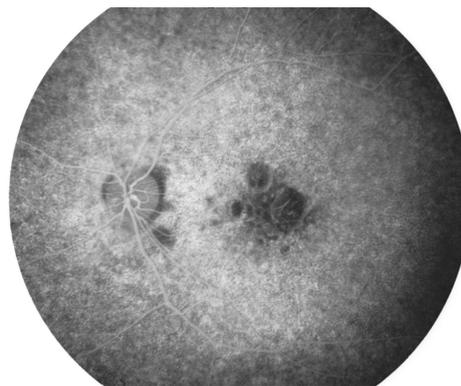


図 27 錐体杆体ジストロフィ末期 (脈絡膜血管萎縮型) の 蛍光眼底像

萎縮病巣内に脈絡膜血管が透見でき, 血管アーケードを超える広い範囲に window defect による顆粒状の過蛍光がみられる。

中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの末期⁷⁾は, 眼底後極部に限局した境界鮮明な脈絡膜毛細血管板-網膜色素上皮の萎縮病巣がみられ, 萎縮巣内に黄白色を呈する脈絡膜中大血管が透見でき, 検眼鏡所見からも鑑別が容易に可能である (図 28)。

蛍光眼底造影では, 境界鮮明な萎縮病巣に一致した低蛍光と, その周囲に過蛍光がみられる。萎縮病巣には脈絡膜中大血管が透見できるが, 錐体杆体ジストロフィ末期の脈絡膜血管萎縮型と異なり, 萎縮病巣以外の網膜は正常である (図 29)。ハンフリー自動視野計で両眼に盲点と連続する約

10°の中心暗点を認め、石原式色覚異常検査表で両眼ともに全色弱を示した。単一閃光 ERG と錐体系 ERG (flicker ERG) とともに高度の減弱を認める。



図 28 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ末期 (66 歳)
後極部に萎縮病巣がみられるが萎縮病巣以外の網膜には異常はみられない。

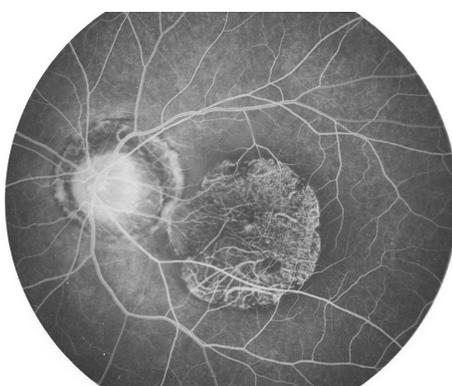


図 29 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの末期 (66 歳) の蛍光眼底像
萎縮病巣には脈絡膜中大血管がみられるが萎縮病巣以外の網膜は正常である。

2) 第二ステップ

錐体系 ERG (photopic ERG, flicker ERG) により、正常および軽度障害の群を検眼鏡および FAG 所見と EOG にて分類する。

Stargardt 病 - 黄色斑眼底群は FAG で脈絡膜背景蛍光を遮蔽する dark choroid がみられる。

一方、円形脈絡膜萎縮期 (round choroidal atrophy stage : Deutman) の卵黄様黄斑ジストロフィは、EOG の異常が特徴であり、鑑別が可能である (図 30)。

OCT では、黄斑病巣の網膜層に菲薄化がみられ、網膜色素上皮から移行した漿液成分が完全に吸収されず、僅かに光学的陰影スペースの残存がみられる (図 31)。さらに、本症の鑑別においては、広範囲にわたる網膜色素上皮に機能的異常を反映する EOG の異常 (低 L/D 比) が診断的価値を有している。したがって、検眼鏡所見および蛍光眼底

造影所見からほぼ確実に鑑別できる病型の卵黄期や偽蓄膿期のみならず検眼鏡所見で正常眼を示す保因者の検索にも EOG は有用である。



図 30 卵黄様黄斑ジストロフィ (脈絡膜萎縮期)
黄斑部に円形の萎縮病巣と中心に黄白色を呈するリポフスチンの貯留がみられる。

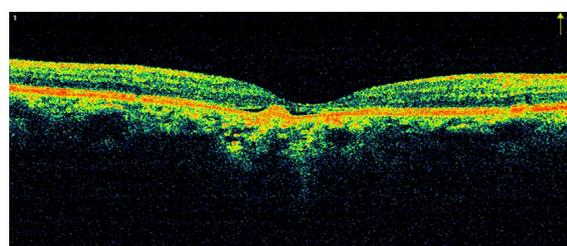


図 31 円形脈絡膜萎縮期 (図 30) の OCT 画像
黄斑病巣の網膜視細胞層 (dark layer) に菲薄化と網膜色素上皮から移行した漿液成分の残存がみられる。

3) 第三ステップ

錐体系 ERG (photopic ERG, flicker ERG) により、正常および軽度障害の群で検眼鏡および蛍光眼底造影で小範囲の網膜色素上皮の萎縮が認められる症例では、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期と錐体ジストロフィの初期が考えられる。視力障害の程度、色覚異常、発症年齢による鑑別を行う。

中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期は、視力障害が軽度で、後天性の青黄色覚異常を示し、尚かつ発症年齢が中年である。後天性青黄色覚異常は、脈絡膜、網膜色素上皮、網膜などのさまざまな疾患にみとめられ、視覚系の特別な機能障害を反映するものではないといわれている。

発症年齢が 35 歳の中心輪紋状脈絡膜ジストロフィ初期の症例を示す⁷⁾。黄斑部に網膜色素上皮の萎縮がみられた (図 32)。色覚検査 (パネル D-15) で、右眼は軸不明な fail, 左眼は tritan 型の異常を示した。蛍光眼底造影では、黄斑部の網膜色素上皮の萎縮に一致した window defect がみられた (図 33)。単一閃光 ERG と錐体系 ERG (flicker ERG) とともに軽度の異常を示したが EOG は正常であった。



図 32 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期 (35 歳)
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮がみられる。



図 34 錐体ジストロフィの初期
黄斑部に限局した網膜色素上皮に萎縮がみられる。

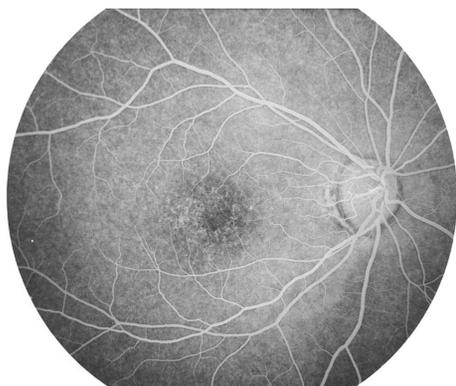


図 33 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期の蛍光眼底像
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮に一致した過蛍光 (window defect) がみられる。



図 35 錐体ジストロフィの初期 (図 31) の蛍光眼底像
黄斑部に限局した網膜色素上皮の萎縮は顆粒状の過蛍光 (window defect) がみられる。

錐体ジストロフィの初期は、中等度の視力障害で、錐体を初発病変とする。黄斑の錐体障害を反映する後天性の赤緑色覚異常がみられ、発症年齢が若年である (図 34, 35)。しかしながら、全視野を刺激して得られる錐体系 ERG (photopic ERG, flicker ERG) では、錐体ジストロフィの初期では、正常および軽度障害を示すが、中心窩 (視角約 5 ~ 6°) に限局した症例では、錐体障害を発見できないこともあると報告されている (表 7)²⁰⁾。また、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期は、錐体系 ERG で通常は、ほぼ正常である。

4) 第四ステップ

検眼鏡および蛍光眼底造影で境界鮮明な脈絡膜毛細血管板萎縮を呈する疾患は中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの中期と鑑別する。

図 32 の症例の 12 年後 (47 歳) を示す (図 36)。初診時に比較して黄斑部の萎縮が拡大し、境界明瞭な網膜色素上皮および脈絡膜毛細血管板の萎縮病巣がみられた。

	初期錐体ジストロフィ	周辺錐体ジストロフィ	びまん性錐体ジストロフィ
錐体 ERG	正常	異常	異常
色覚	後天性赤緑色覚異常	青黄色覚異常 あるいは正常	後天性赤緑色覚異常
病巣の存在部位	中心窩錐体 (中心窩にある錐体)	周辺錐体 (中心窩以外の眼底 後極部にある錐体)	びまん性錐体 (網膜にある全ての錐体)

Pinckers A., Deutman A.F.: Peripheral cone disease, Ophthalmologica, 174(3):145-150,1997.

表 7 錐体 ERG と色覚の関係



図 36 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの中期 (図 29 の 12 年後)

黄斑部の萎縮が拡大し、境界明瞭な網膜色素上皮および脈絡膜毛細血管板の萎縮病巣がみられた。

考察

黄斑ジストロフィの病型鑑別では、(1) 検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ確実に鑑別できる病型、(2) 標的黃斑病巣を呈する病型、(3) 萎縮性黄斑病巣を呈する病型の3群に分けて鑑別を行い、さらに家系調査や経過観察で確定する。

検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見からほぼ確実に鑑別できる病型には、典型的な卵黄様黄斑ジストロフィや黄色斑を伴う Stargardt 病 - 黄色斑眼底群、X 染色体若年網膜分離症、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、家族性ドルーゼン、網膜色素上皮の模様ジストロフィ、網膜色素線条がある。

検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見以外の鑑別手段として ERG や EOG の網膜機能検査では、卵黄様黄斑ジストロフィは、ERG は正常であるが EOG は保因者も含めて常に異常があることが報告されている。

Stargardt 病 - 黄色斑眼底群は、眼底所見と相関して ERG と EOG の異常²¹⁾ がみられる。すなわち黄斑部に萎縮病巣がみられ黄斑周囲に黄色斑を伴う病型の I 群と II 群では ERG と EOG は正常を示すが、黄色斑が周辺部まで拡がる病型である III 群と IV 群には錐体系 ERG に異常 (b 波の振幅低下) がみられるようになる²²⁾。錐体機能障害が優位なことを示唆しているが、病変の広がりあるいは、進行例では杆体系 ERG にも異常がみとめられるようになる。

また、X 染色体若年網膜分離症は、病理学的検索から最内層のミュラー細胞の先天性欠損が報告されている。単一閃光 ERG (bright flash ERG) では、a 波は正常だが b 波の振幅が低下する陰性型 ERG (negative ERG) を示し、ミュラー細胞に異常があることを示唆する所見がみられる。X 染色体若年網膜分離症では、視細胞機能は良好で双極細胞以降の機能障害があるため陰性型 ERG になる。

さらに、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの発症年齢は 40 歳代と遅く、黄斑部に限局した網膜色素上皮、脈絡膜毛細血管板が萎縮し、視野に中心暗点が見られるが ERG、EOG は比較的良く保たれている。

家族性ドルーゼンでは、ERG は正常のことが多く、ときに軽度の障害が認められる。EOG は初期には正常だが進行例では異常を示すなど、病期によりさまざまな結果を呈する⁸⁾。網膜色素上皮の模様ジストロフィは、常染色体優性と常染色体劣性の遺伝形式があり ERG および EOG は正常から異常と一定していない¹⁾。

網膜色素線条では、初発もしくは主要病変部位が Bruch 膜であるため視細胞層の機能異常を反映する ERG と網膜色素上皮の機能異常を反映する EOG は明らかな異常を認めない。

標的黃斑病巣を呈する病型では、クロロキン内服の既往によるクロロキン網膜症も標的黃斑症がみられるが黄斑ジストロフィではないため鑑別チャートからは除外してある。

蛍光眼底造影で cystoid macular edema や dark choroid を呈する特徴的な所見で分類する。杆体機能障害が先行する杆体 - 錐体ジストロフィの網膜色素変性では、視細胞および網膜色素上皮が広範囲に障害されており、単一閃光 ERG で消失型 (non-recordable) 示し、錐体機能が残存している例では、錐体応答を記録することができるが杆体応答は全く記録できない。

また、錐体ジストロフィと錐体機能の異常に杆体機能の低下を伴う錐体杆体ジストロフィの鑑別には、錐体系 ERG (photopic ERG, flicker ERG) および杆体系 ERG (scotopic ERG) の分離記録による鑑別が必須である。

今回、鑑別が困難だったのは萎縮性黄斑病巣を呈する病型の中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期と錐体ジストロフィの初期であった。

我々が経験した中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの 1 家系⁷⁾において、発症年齢が 35 歳の症例 (図 32) では、黄斑部に網膜色素上皮の萎縮がみられた。蛍光眼底造影では、網膜色素上皮の萎縮に一致した window defect がみられた。単一閃光 ERG と錐体系 ERG (flicker ERG) とともに軽度の異常を示したが EOG の L/D 比は正常であった。発症年齢と検査所見から中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期と判定された。発症者の父親で 66 歳の末期例 (図 30)⁷⁾ では、石原式色覚検査で両眼ともに全色弱を示し、単一閃光 ERG と錐体系 ERG (flicker ERG) とともに高度の減弱が認められた。黄斑部に境界明瞭な脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮の萎縮巣がみとめられるため検眼鏡所見でも鑑別が可能であった。

一方、錐体ジストロフィの初期も顆粒状の網膜色素上皮の萎縮がみられるため発症年齢や色覚異常による鑑別が重要である。中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの初期では、経年変化とともに黄斑部の脈絡膜毛細血管板と網膜色素上皮の変性萎縮が明瞭になり、中心窩付近の網膜が障害されずに島状に残存し、典型的な中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの所見を呈してくる。発症年齢が中高年

であることも鑑別のポイントと言える。

色覚異常に関しては、後天性赤緑色覚異常は錐体を初発病変とする疾患でみられ黄斑の錐体障害を反映する。しかし、後天性青黄異常は、網膜、色素上皮、脈絡膜などのさまざまな疾患でみられるといわれている。

錐体ジストロフィには、錐体 ERG の異常と後天性赤緑色覚異常と視力障害を呈する典型的な症例の他に、色覚障害の程度と視力障害の程度に矛盾がみられることがある²⁰⁾。

周辺錐体ジストロフィ (Peripheral cone dystrophy) の場合には、錐体 ERG の異常はみとめられるがかなり良好な視力が保たれ、青黄色覚異常が検出されるか、時には色覚異常が検出されないこともある^{2, 23)}。

錐体ジストロフィは進行するとびまん性に錐体障害の生ずる遺伝性ジストロフィである。初期に障害される錐体の部位と程度に従ってさまざまな検査結果を呈するためと考えられている (表 7)。

まとめ

黄斑ジストロフィを各々の病型の概要および鑑別基準に添って自験例を報告した。黄斑ジストロフィは検眼鏡所見および蛍光眼底造影や網膜機能検査としての ERG や EOG などの検査によって鑑別が行える場合もある。しかしながら、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鑑別が困難な場合も多い。したがって、標的黃斑病巣を呈する病型の鑑別チャートや萎縮性黄斑病巣を呈する病型の鑑別チャートにしたがって分類すると効果的である。近年、分子生物学の進歩に伴い、網脈絡膜および黄斑変性疾患の原因遺伝子が解明されつつあり、黄斑ジストロフィの症例に遭遇した際の分類や鑑別の助けになれば幸いである。

本論文の要旨は、第 21 回眼科写真研究会 (2009.7.5) の教育講演「黄斑ジストロフィの鑑別の手引き」で講演した。

参考文献

- 1) 「黄斑ジストロフィ診断の手びき」—厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 (班長 植村恭夫), 黄斑部疾患分科会 (松井端夫, 米村大蔵, 宇山昌延, 河崎一夫, 湯沢美都子編), 1982.
- 2) Krill AE, Deutman AF, Fishman M : The cone degeneration. *Doc Ophthalmol.* 35 : 1-80, 1973.
- 3) Krill AE : Cone degeneration, Krill's hereditary retinal

and choroidal diseases. Harper and Row, Hargerstown, 421-478, 1977.

- 4) 若林謙二 : Stargrad 病・黄色斑眼底の診断. *臨眼* 45 (7) : 1087-92, 1992.
- 5) Allikmets R, et al : A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat genet* 15 : 236-46, 1997.
- 6) 若林謙二 : 黄斑ジストロフィの分類と診断. 丸尾敏夫, 本田孔士, 白井正彦, 田野保雄 (編) : 眼科診療プラクティス 13 黄斑部疾患の診療指針. 文光堂, 東京, 160-164. 1994.
- 7) 岡田昭人, 田川 博, 太田勲男 他 : 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィの 1 家系. *あたらしい眼科* Vol.12(7) : 1171-76, 1995.
- 8) 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.
- 9) 福井勝彦, 花田一臣, 吉田晃敏 : 網膜色素上皮に初発あるいは主要病変部位がある黄斑ジストロフィ. *眼科写真協会誌* Vol.25 : 6-17, 2008.
- 10) 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, 1981.
- 11) 川村昭之 : 網膜色素線条, インドシアニングリーン蛍光眼底アトラス, 南山堂, 東京, 128-134, 1999.
- 12) Deutman AF, Pinckers AJ, Aan de Kerk AL : Dominantly inherited cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 82(4) : 540-48, 1976.
- 13) Pinckers A, Deutman AF, Notting JG : Retinal functions in dominant cystoid macular dystrophy (DCMD). *Acta Ophthalmol (Copenh).* 54(5) : 579-90, 1976.
- 14) Deutman AF : Benign concentric annular macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 78(3) : 384-96, 1974.
- 15) Coppeto J, Ayazi S : Annular macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 93(3) : 279-84, 1982.
- 16) 中村誠 : 網膜硝子体診療 update 網膜色素変性 遺伝子解析. *臨床眼科* 62 : 309-16, 2008.
- 17) 宇山昌延, 西村哲哉, 高橋寛二 (編) : 黄斑疾患テキスト & アトラス. 医学書院, 東京, 2000.
- 18) 山本修一, 新井三樹, 菅原岳史, 近藤峰生 (編) : どうとる? どう読む? ERG. メジカルビュー社, 東京, 2004.
- 19) 中村誠 : 黄斑ジストロフィアップデート Cone dystrophy. *眼科* 49 : 1057-72, 2007.
- 20) Pinckers A, Deutman AF : Peripheral cone disease. *Ophthalmologica* 174(3) : 145-150, 1977.
- 21) Fishman GA, Yong RS, Schall SP, Vasquez VA : Electrooculogram testing in fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 97 : 1896-98, 1979.
- 22) Noble KG, Carr RE : Stargardt's disease and fundus flavemaculatus. *Arch Ophthalmol.* 97 : 1281-85, 1979.
- 23) Krill AE, Deutman AF : Dominant macular degenerations. The cone dystrophies. *Am J Ophthalmol.* 73(3) : 352-69, 1972.