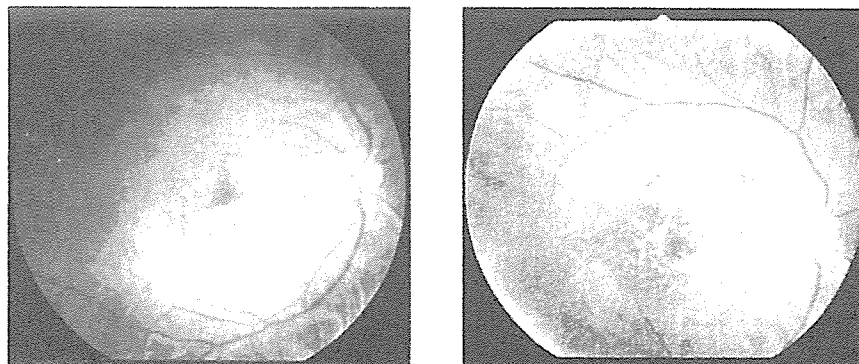


網膜色素変性との鑑別：夜盲と低視力があり、網膜色素変性、特に無色素性網膜色素変性との鑑別が必要となる。大きな相違は、網膜色素変性は進行性であり、さらに進行性の視野狭窄を呈する。一方、先天停止性夜盲は、停止性であり、視野、EOGが正常である。

c) 錐体ジストロフィ (または錐体-桿体ジストロフィ)
(Cone dystrophy, or Cone rod dystrophy)

網膜色素変性は、桿体機能障害が先行し、次第に錐体機能障害も生じるために桿体-錐体ジストロフィと呼ばれるが、逆に錐体機能障害が先行する疾患を錐体ジストロフィまたは錐体-桿体ジストロフィと呼ばれる。遺伝形式は常染色体優性、常染色体劣性、X 染色体劣性遺伝のすべての遺伝形式をとる。進行性の視力低下、色覚異常、昼盲、中心暗点を呈する。初期には暗順応機能は正常であることが多い。診断は錐体系 ERG (photopic ERG, 30Hz flicker ERG) の振幅の異常が桿体系 ERG の異常に先行し、高度である。また眼底検査では、標的黃斑症、脈絡膜血管萎縮、びまん性色素塊などを呈する。後期になると周辺部網膜の変性も伴うことがある。また眼底検査ではまったく異常が認められない症例も存在する。眼底所見より ERG 異常を主体する視機能異常の特徴を基準として診断される疾患である

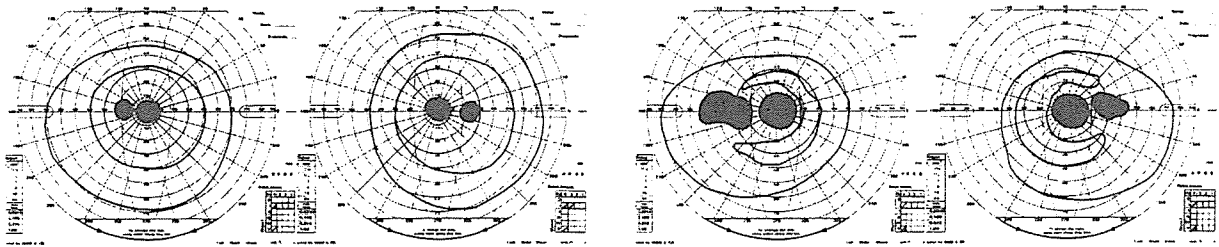
原因遺伝子：AIPL1、CRX、GUCA1A、GUCY2D、RIMS1、RDH5、UNC119、RPGR、ABCA4 遺伝子が錐体ジストロフィまたは錐体-桿体ジストロフィの原因遺伝子と報告されている。



約 10 年間で黄斑部の変性の進行が認められる

45 才

56 才



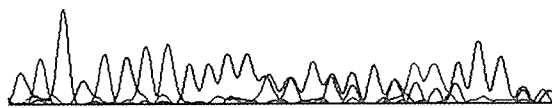
中心暗点、傍中心暗点の拡大を認める

C T G C T C T T C C C C C T C C G C C T A T G G G T



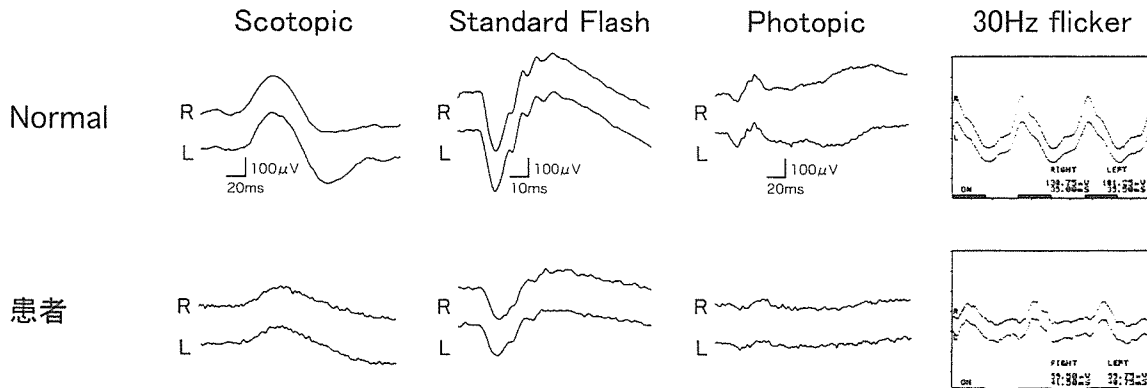
deletion C

C T G C T C T T C C C C N N C N G C N A A G G G N N



シーケンス

多種類にわたる錐体桿体ジストロフィの原因遺伝子の中で、本症例は CRX 遺伝子 615delC 変異をヘテロ接合体でもつ。



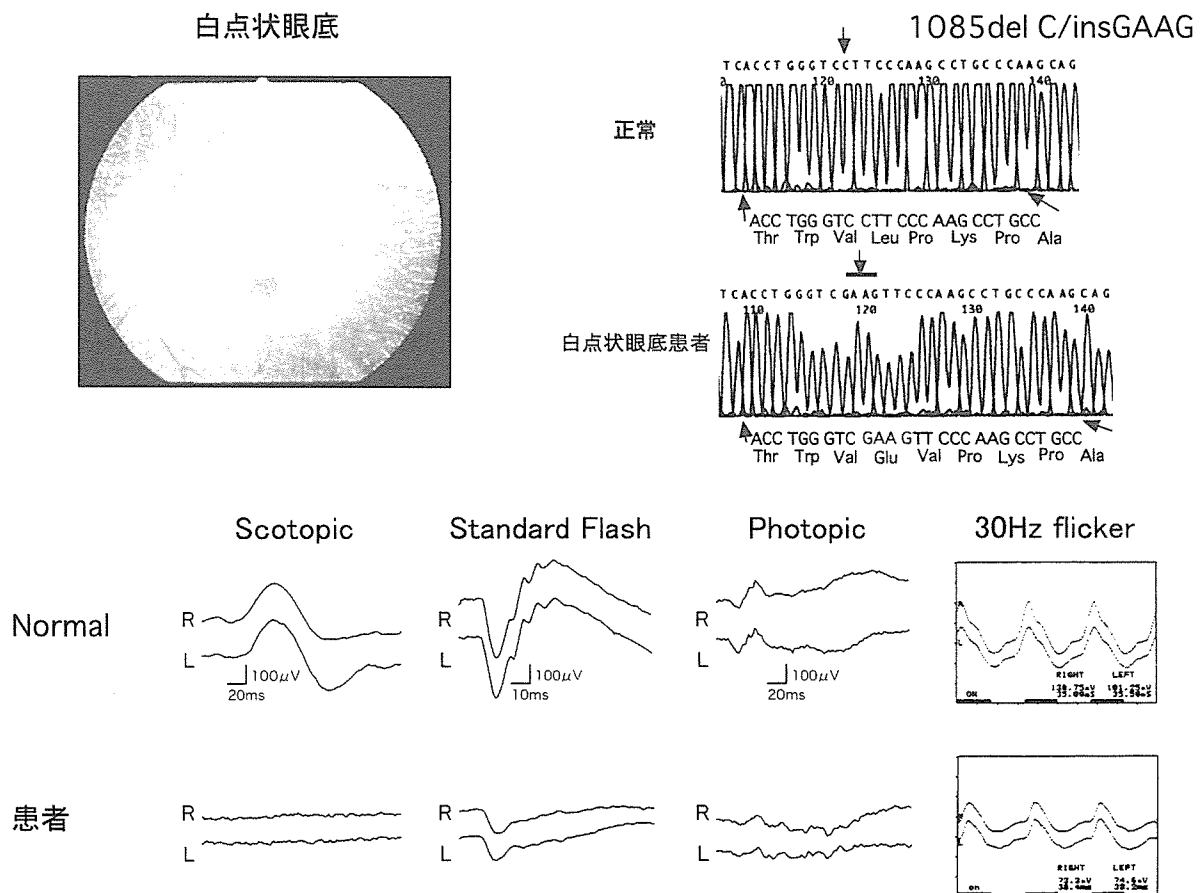
網膜色素変性との鑑別：初期では桿体系障害に比べ錐体系障害が強く、眼底も網膜色素変性のような周辺部網膜の色素上皮の萎縮、色素沈着は認められないが、進行とともに杆体系の障害も加わり、網膜色素変性と類似の眼底所見を呈する。このような場合は、初発症状、家系調査が必須となる。要約すれば、網膜色素変性は、夜盲、求心性視野狭窄が先行する一方、錐体ジストロフィは視力低下、色覚異常、昼盲、中心暗点が先行する。

d) 白点状眼底 (Fudus albipunctatus)

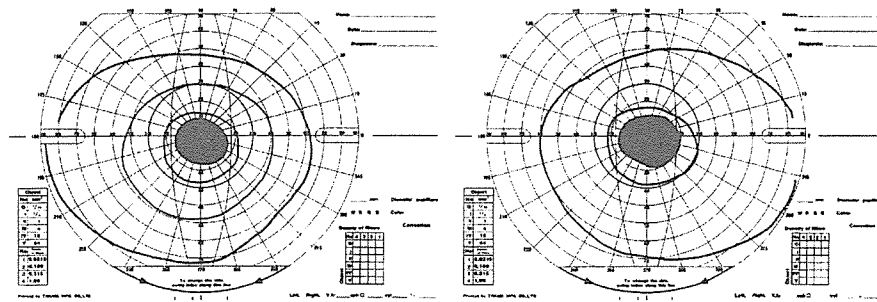
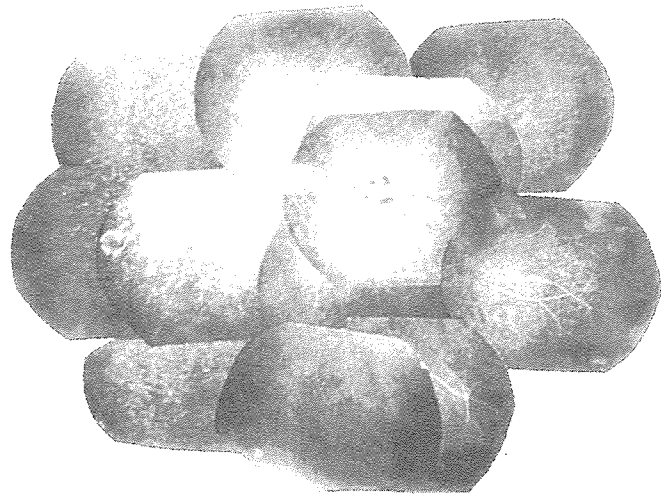
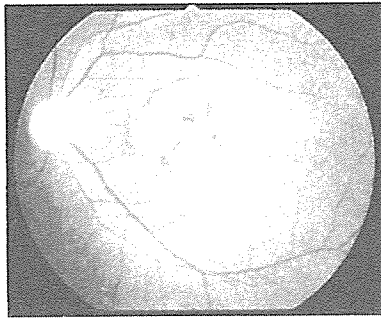
眼底に多数の白点が存在する停止性夜盲疾患が白点状眼底である。常染色体劣性遺伝形式をとる。停止性夜盲疾患と考えられていたが、錐体ジストロフィを合併し、著しい視力障害を呈することがあるため、白点状眼底と同様に眼底に白点が散在する進行性の白点状網膜症との鑑別が困難なことがある。眼底に多数の白点がみられるほかは、視神経乳頭異常、血管の狭細化は一般的には認められない。白点状眼底に錐体ジストロフィを合併する症例は、網膜色素上皮の粗造化、網膜血管狭細化、色素沈着が認められることがある。視機能異常の特徴は、暗順応回復遅延であり、これは自覚的暗順応、ERG, EOG のいずれからも検出される。長時間 (約 3 時間) の暗順応下で行う ERG で振幅の回復が認められる。長時間暗順応の検査は患者にかなりの負担がかかるために診断確定には現在では、遺伝子診断の方が負担が少ない。

原因遺伝子：白点状眼底の原因遺伝子が 11 cis retinol dehydrogenase をコードする RDH5 遺伝子であると報告された。日本人では 1085delC/insGAAG 変異、(Leu310toGluVal)が高頻度変異である。

RDH5 遺伝子は 5 つのエクソンからなり、遺伝子診断は比較的容易にできる。



錐体ジストロフィを合併した白点状眼底



正常

T C A C C G G C T G T



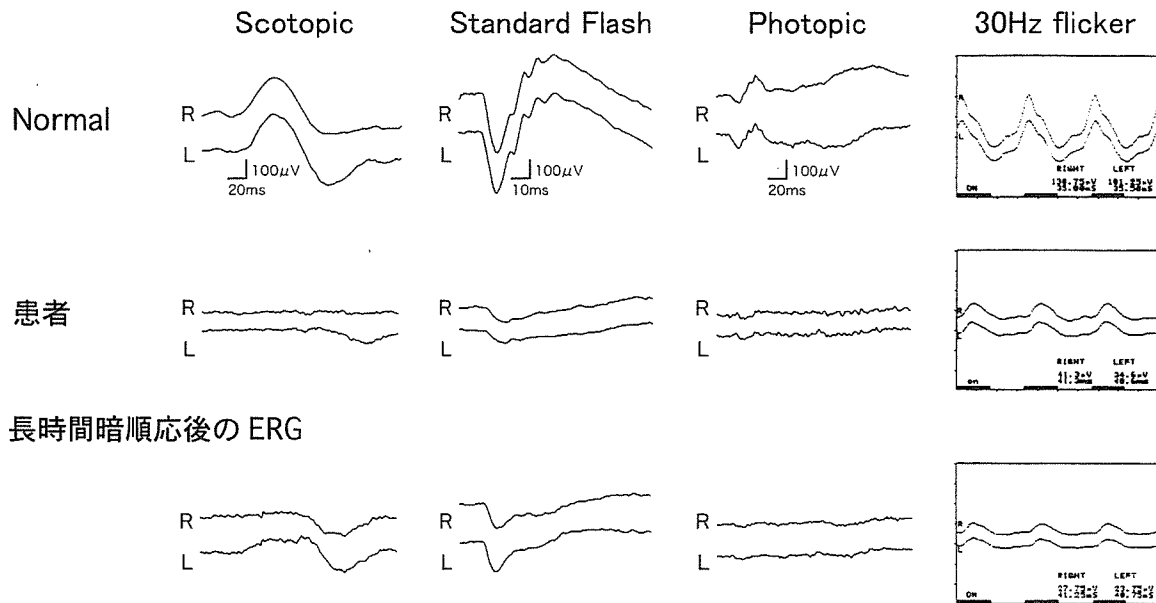
錐体ジストロフィを合併した
白点状眼底患者

T C A C C A G C T G T



Gly35Ser mutation

白点状眼底に錐体ジストロフィを伴った患者の視野検査結果、両眼中心暗点を認める患者は RDH5 遺伝子の Gly35Ser 変異を持っている。



長時間暗順応後 ERG の振幅の回復がみられた

網膜色素変性との鑑別：眼底検査で、無数の白点がみとめられること、桿体暗順応遅延により鑑別される。

e) 白点状網膜症 (Retinitis Punctata albescens)

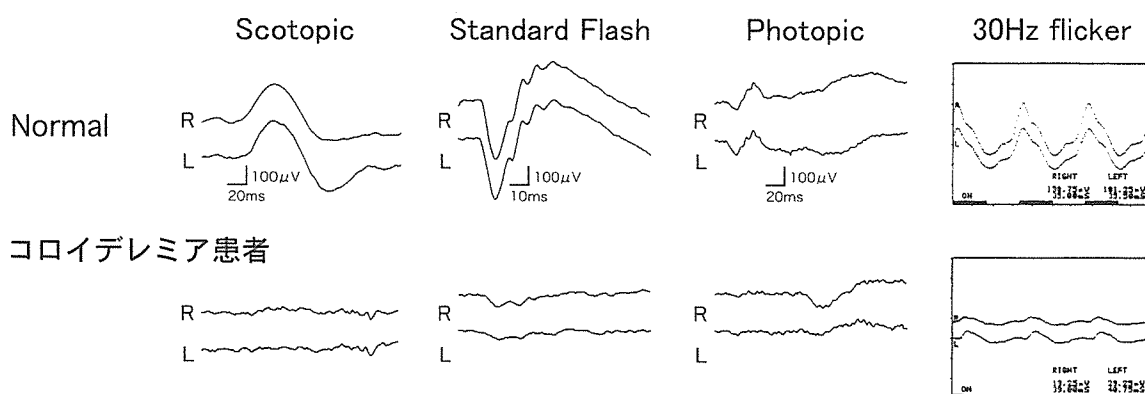
網膜に無数の白点が認められる進行性の視野狭窄、夜盲、視力低下を来す疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝をとる。独立した疾患と考えるよりも、常染色体劣性網膜色素変性と同一スペクトラムにあると考えられる。眼底に多数の白点が存在し、網膜色素上皮の粗造化、血管の狭細化が認められる。進行すると色素沈着も認められる。蛍光眼底所見においても網膜色素上皮萎縮に一致し顆粒状の過蛍光が認められる。過蛍光は白点とは一致しない。網膜電図においても、網膜色素変性同様に高度に障害されている。

網膜色素変性との鑑別:網膜色素変性の異型とも考えられているために白点が散在する事をのぞいて臨床症状は網膜色素変性に類似する。

f) コロイデレミア (Choroideremia)

びまん性の進行性脈絡膜萎縮を呈する疾患であり X 染色体劣性遺伝形式をとる。幼少時期から夜盲を自覚し、視野障害、視力低下が進行し、ERG, EOG は高度に障害される疾患である。

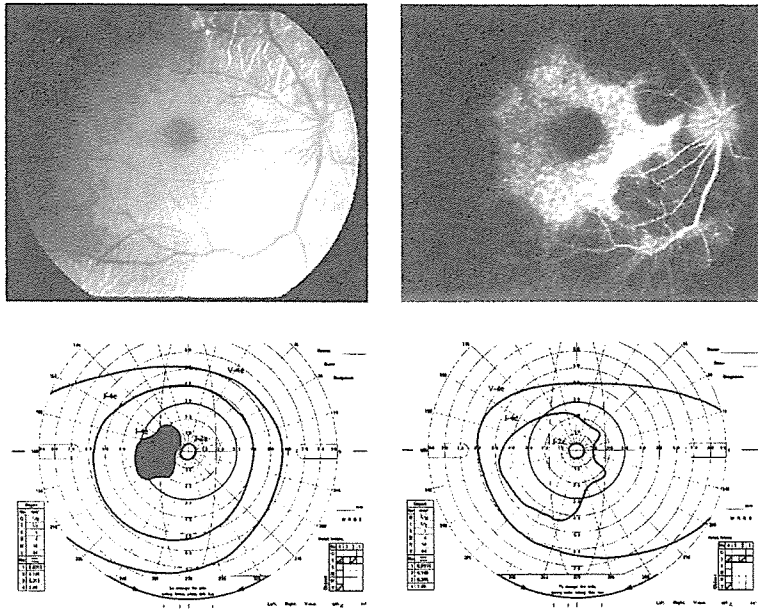
初期には、赤道部から後極部にかけての網膜色素上皮の萎縮が出現し、さらに様々な程度に色素上皮—脈絡膜萎縮が拡大し脈絡膜血管が透見可能になる。黄斑部は後期まで保存されるため、赤道部、後極部の強膜が透見される病期でも、黄斑部では健常網膜が残存することが多い。蛍光眼底造影写真では、初期では色素沈着に一致した低蛍光と色素上皮の萎縮病巣に一致した window defect とが混在する。後期では、色素上皮の萎縮に加え、脈絡膜の造影像が明瞭になる。X 染色体劣性遺伝を取るため、女性が保因者となることがある。保因者の眼底は、「ごま塩状眼底」[pepper-and-salt fundus] を示すことが特徴的である。保因者は一般に自覚症状はなく、視機能の検査所見も異常は認められないことが多い。



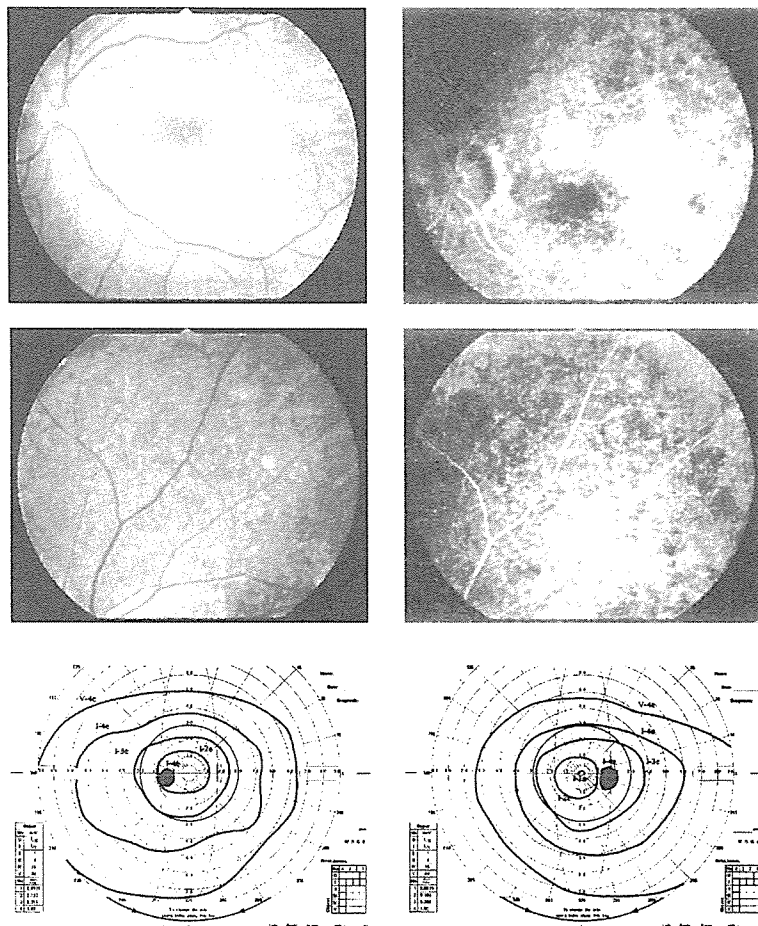
原因遺伝子：CHM 遺伝子がコロイデレミアの原因遺伝子で、多数の nonsense mutation, deletion/insertion mutation が報告されている。X 染色体劣性遺伝形式をとる若年性網膜分離症同様、遺伝子診断が大きな役割を果たす。

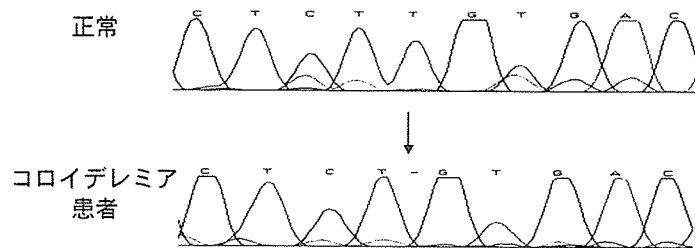
網膜色素変性との鑑別：X 染色体劣性網膜色素変性の後期は、網膜脈絡膜萎縮が進行するため鑑別が困難なことがある。視神経萎縮、血管狭細化、骨小体色素沈着、硝子体細胞、後囊下白内障は、コロイデレミア患者ではまれで網膜色素変性患者では認められるため鑑別の大きなポイントとなる。さらにコロイデレミアの保因者眼底では、ごま塩状眼底を呈し保因者の眼底検査も鑑別診断に大きな役割を果たす。

コロイデレミア患者



コロイデレミアの保因者

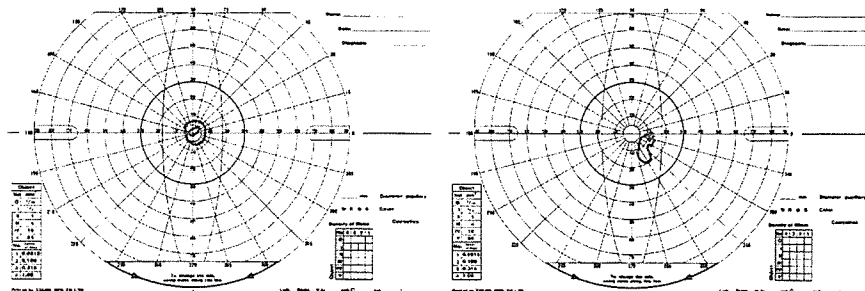
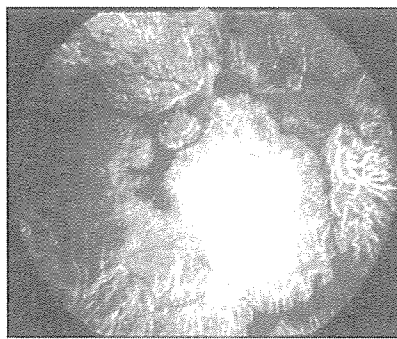


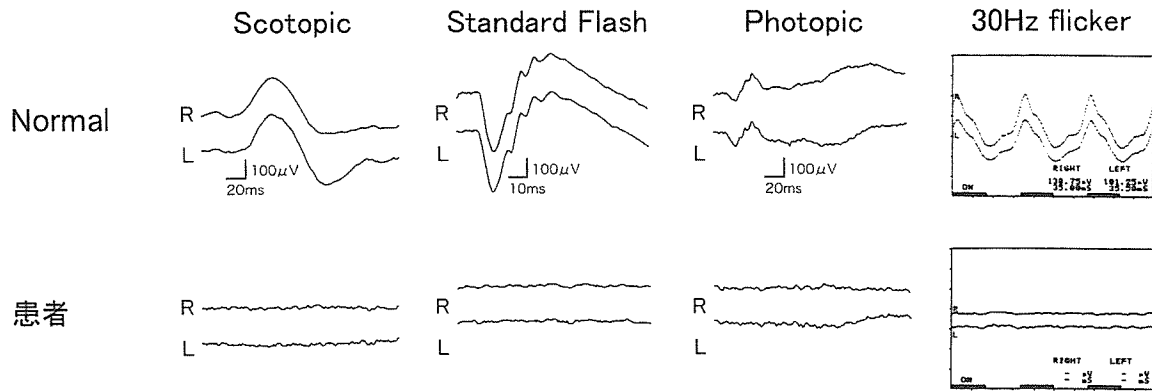


CHM遺伝子の502番目のTの欠失がヘミ接合体で認められる

g) 脳回状網脈絡膜萎縮 (Gyrate chorioretinal atrophy)

常染色体劣性遺伝をとる。先天的なオルニチントランスフェラーゼ(OAT)の欠損で高オルニチン血症と高オルニチン尿症を伴う。典型的な脳回様の網脈絡膜萎縮が認められる。初期より夜盲を呈し、網膜萎縮に一致した求心性狭窄、輪状暗点を生じる。強度近視、乱視を伴い10代から30代で白内障を生じる。眼底検査で小円形の萎縮巣が中間周辺部から赤道部に生じ、進行とともに拡大、融合し脳回様の網脈絡膜萎縮が認められる。ERG, EOGは初期から高度に障害される。



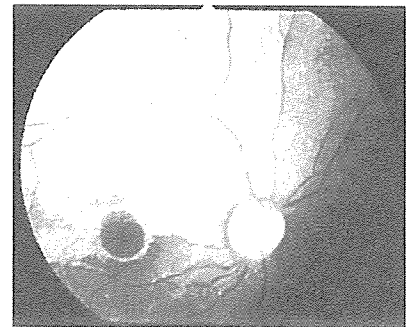


原因遺伝子：OAT 遺伝子

網膜色素変性との鑑別：OAT 遺伝子異常を確認すれば、診断確定である。遺伝子診断はかぎられた施設のみで有用であるが、特徴的な眼底像で網膜色素変性との鑑別は比較的容易である。

h) 小口病 (Oguchi disease)

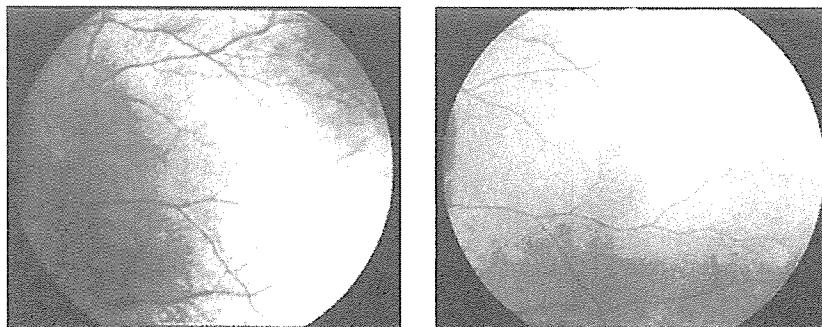
停止性夜盲の1つであり、夜盲のみが主症状となる事が多い。眼底は網膜全体の赤みが乏しく黄褐色白色調を帯び、網膜反射が強く、霜降り様、はげかかった金箔様と表現される事が多い。



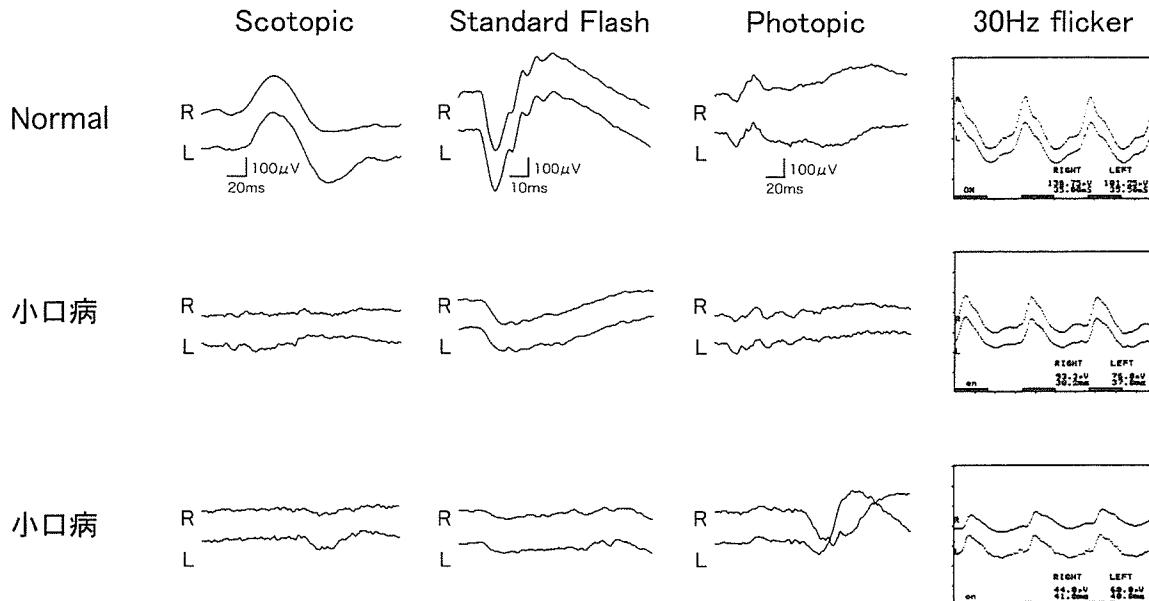
小口病の眼底

以前は非進行性の疾患と考えられていた小口病も網膜色素変性様の眼底へ進行していく症例が存在する事がある。

長時間暗順応後、金箔様眼底が正常の反射にもどる（水尾—中村現象）が小口病では認められる。



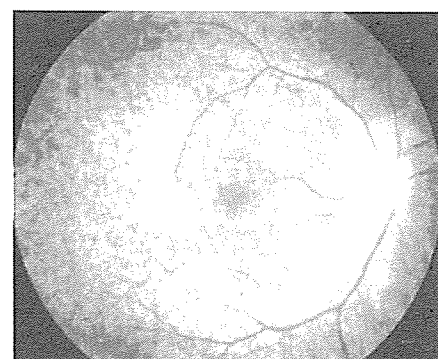
ERG は減弱した a 波とさらに減弱した b 波、律動様小波とからなる波形を示し、通常 30 分程度の暗順応後の記録では、桿体系 ERG は消失しているが錐体系 ERG は正常に記録される。EOG も L/D ratio の低下がみられる。長時間暗順応により ERG の振幅の増大がみられ自覚的桿体閾値も低下する。



原因遺伝子：アレスチン遺伝子、ロドプシンカイネース遺伝子

アレスチン遺伝子 1147delA 変異を 90%以上の日本人小口病患者が持っている。

網膜色素変性との鑑別：金箔反射、水尾—中村現象、長時間暗順応後の網膜電図の回復があれば小口病と診断できる。しかし、長時間暗順応は患者にかなりの負担がかかる。日本人小口病患者はアレスチン遺伝子 1147delA 変異を持っていることが多いために、まず、アレスチン遺伝子のエクソン 11 のスクリーニングを行う事が効率に変異を確定する事に有用である。又、アレスチン遺伝子 1147delA 変異をもつ網膜色素変性患者も存在するために注意深い経過観察が必要である。



アレスチン遺伝子 1147delA 変異を持つ常染色体劣性網膜色素変性

ii) スターガルト病 (黄色斑眼底) (Stargardt disease)

常染色体劣性遺伝の眼底に特徴的な線形で円形な濃い黄色をした斑紋状沈着物が多数にみられる症例を、1962年に Franceschetti らが黄色斑眼底 (fundus flavimaculatus) と名付けたが、その後の研究で所見や予後は異なるが、Stargardt 病と一連の疾患と考えられるようになった。

10歳代前後に、視力低下、色覚異常、中心暗点を主訴に発病する事が多い。眼底検査で中心窩反射の消失、beaton-bronze atrophy, bull's eye maculopathy を呈する。眼底には黄色斑が多数認められる事が多い。

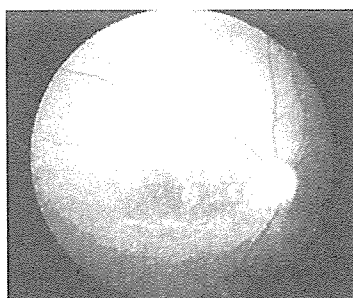
スターガルト病に眼底像は非常に多彩であり、以下の4型に分類される。I型：黄斑部の萎縮巣のみ。II型：黄斑部の萎縮巣と萎縮巣周囲の黄色斑。III型：黄斑部の萎縮巣と広範囲に散在する黄色斑。IV型：広範囲に散在する黄色斑のみ。

原因遺伝子：ABCA4 遺伝子

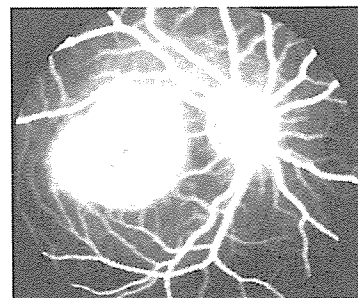
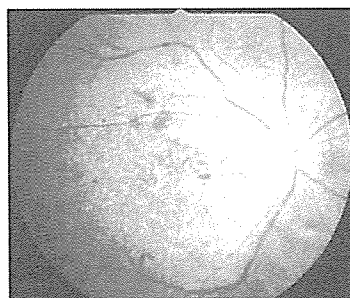
網膜色素変性との鑑別：スターガルト病は網膜色素上皮内にリポフスチンが沈着するために蛍光眼底撮影を行うと、脈絡膜背景蛍光がブロックされるために背景蛍光が暗くなるDark choroidを示す事が特徴的であり網膜色素変性との鑑別が可能である。ERGは正常に近い反応が記録される事が多く、この点においても網膜色素変性との鑑別は可能である。

原因遺伝子はABCA4 遺伝子であり、臨床的にStargardt病が疑われ、ABCA4 遺伝子異常が確認されれば、診断は確定できる。しかし、ABCA4 遺伝子異常は、網膜色素変性、錐体ジストロフィの原因にもなり、さらにStargardt病患者の100%に変異は確認できないので臨床像とあわせた遺伝子検索が必要である。

7才



28才

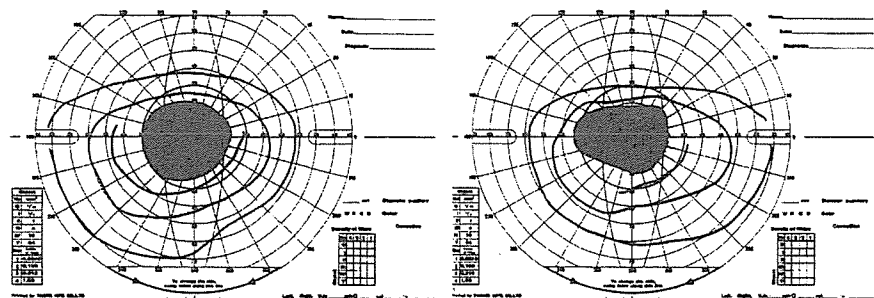
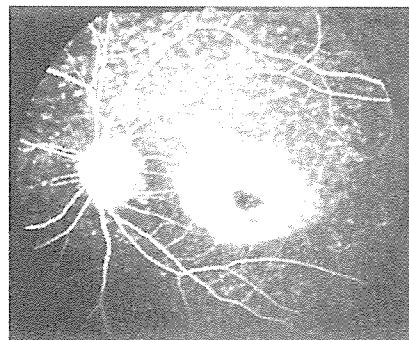
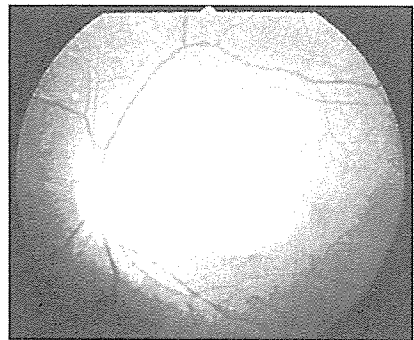
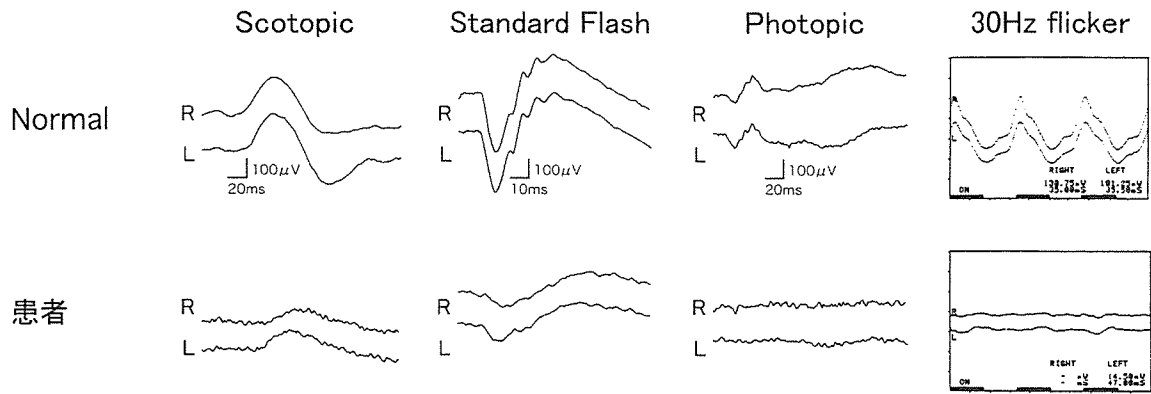
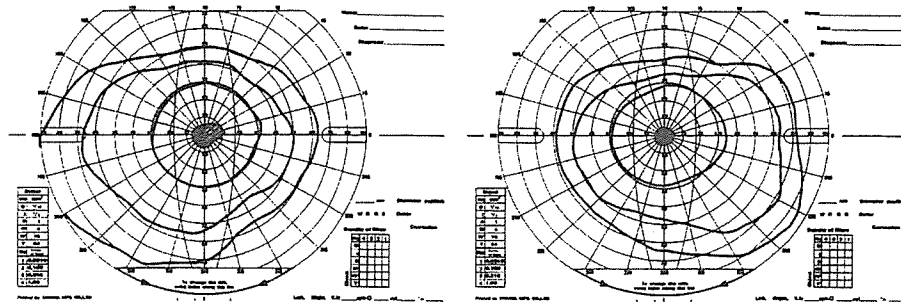


変性進行が認められる

Dark choroid を呈する

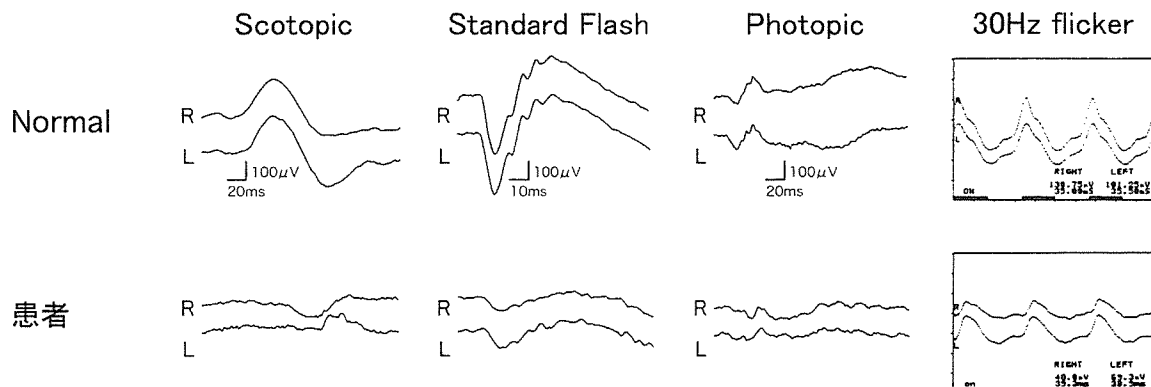
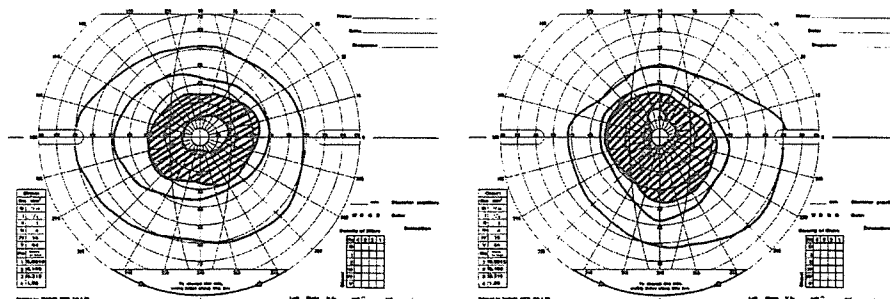
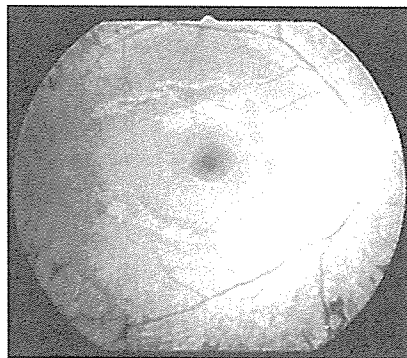


7才時の視野



j) 色素性傍静脈網脈絡膜萎縮
(Pigmented paravenous retinochoroidal atrophy)

原因は炎症、先天異常、循環障害、遺伝性ジストロフィなど様々な原因が報告されている。網膜の静脈周囲に限局した色素を伴う網膜脈絡膜萎縮が認められる。網膜静脈周囲の色素沈着を伴う網膜色素上皮萎縮が認められる。眼底の様々な場所に認められ変性が広範囲のものから限局されているものまで様々である。ERG は軽度減弱型から消失型まで様々である。視機能予後は良好である。

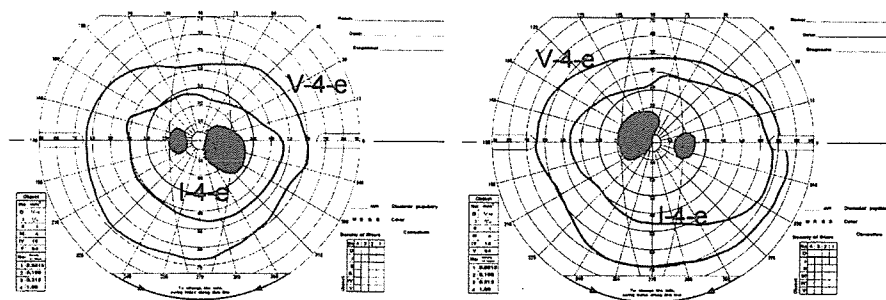
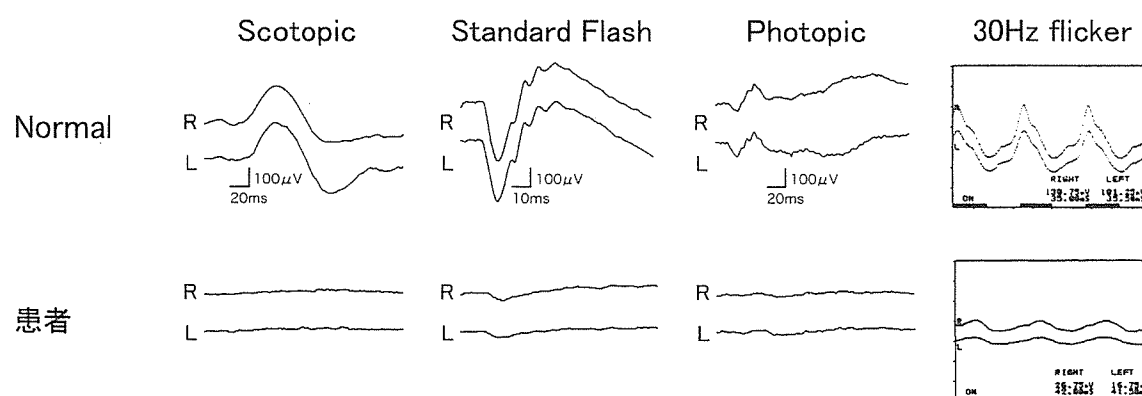
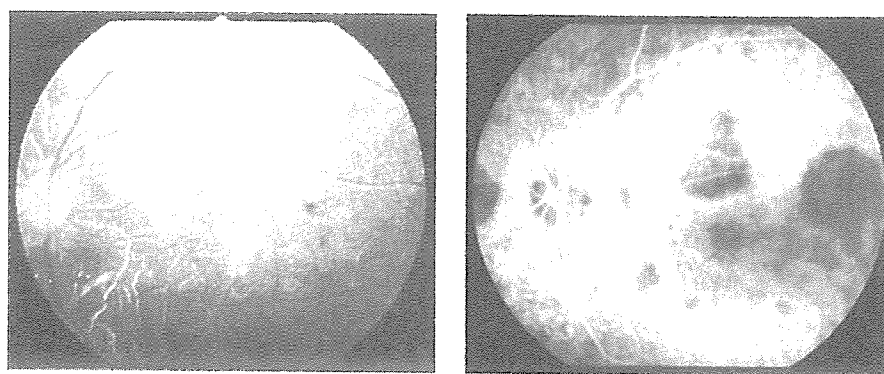


網膜色素変性との鑑別：静脈に沿った網膜脈絡膜萎縮で診断の鑑別は可能である。

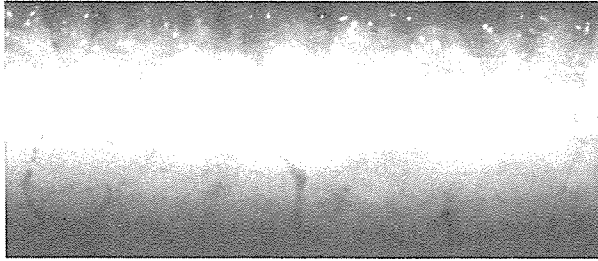
k) クリスタリン網膜症 (Crystalline retinopathy)

輝く黄色の結晶沈着物が後極部を中心に広くみられる疾患である。早期には後極部に色素上皮の萎縮病巣がみられ、蛍光眼底所見では window defect による過蛍光が認められる。進行すると網膜色素上皮の萎縮巣は拡大し、病巣内に島状の脈絡膜毛細管板萎縮が認められるようになる。遺伝形式は常染色体劣性遺伝をとる。角膜に同様に結晶沈着物が認められる。脂質代謝異常との関連が報告されている。

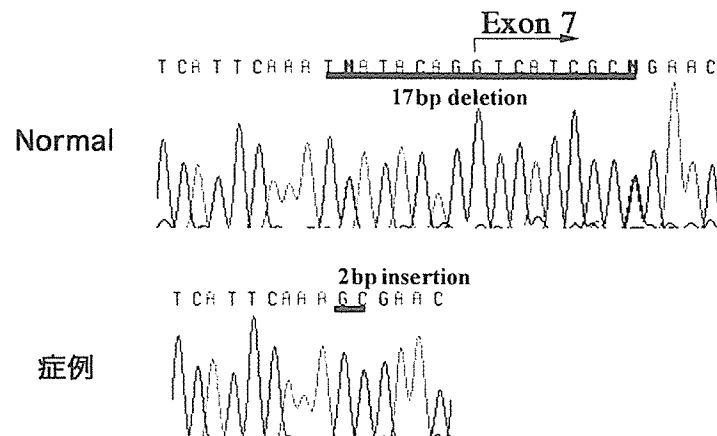
原因遺伝子：遺伝子は 2004 年に CYP4V2 遺伝子である事が報告され、エクソン 7 が日本人クリスタリン網膜症の hot spot であるために遺伝子解析も有効である。



傍中心暗点が認められる



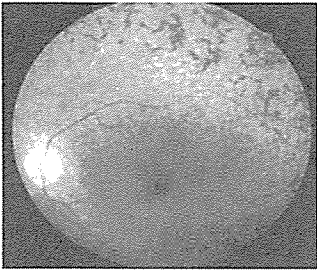
接触型スペキュラーマイクروسコープで
角結膜結晶沈着物を確認



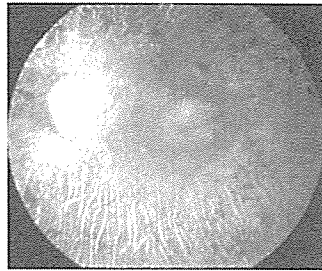
網膜色素変性との鑑別：眼底に黄白色の結晶沈着物、角膜輪部の結晶沈着物を確認する事で診断は可能である。しかしながら進行したクリスタリン網膜症は、結晶沈着物も目立たなくなり、網膜色素上皮萎縮、脈絡膜硬化も進行するために網膜色素変性との鑑別に苦慮する事がある。ERG では視機能との間で不一致が生じ、正常波形から消失型まで多様性に富む。



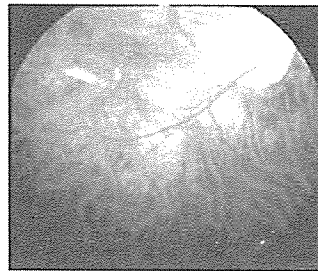
網膜色素変性



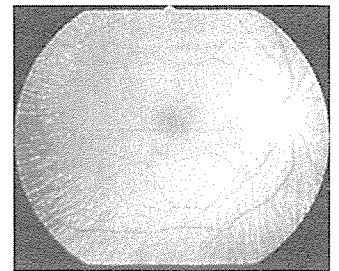
網膜色素変性



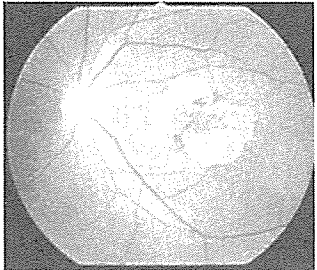
停止性夜盲



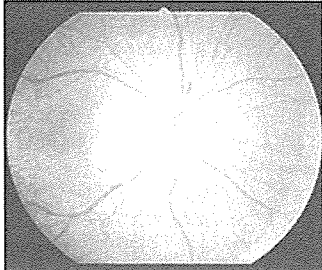
白点状眼底



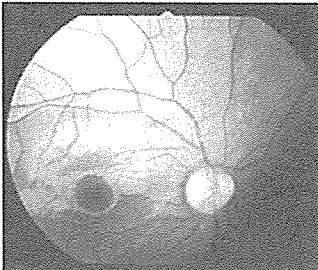
白点状眼底+錐体ジストロフィ



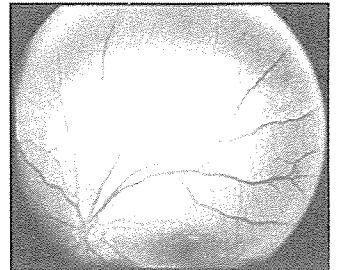
Pattern dystrophy



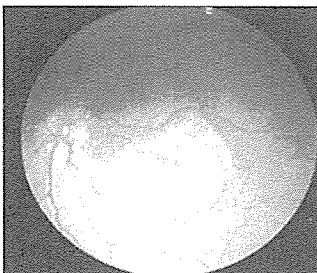
小口病



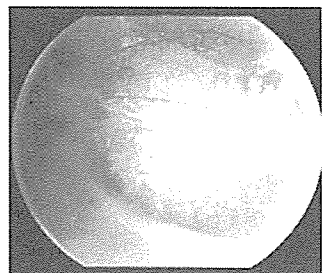
小口病



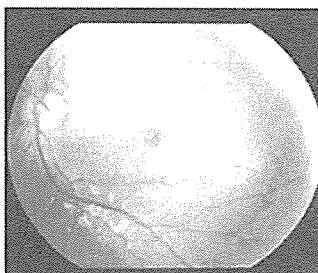
黄斑変性



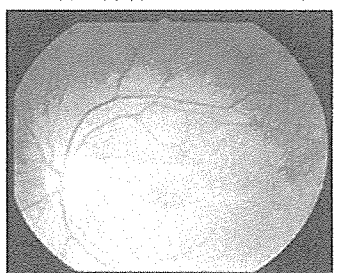
網膜分離症



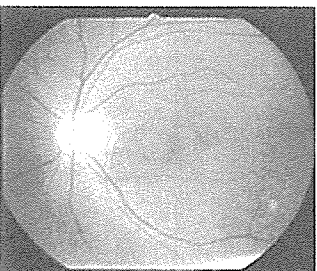
網膜分離症



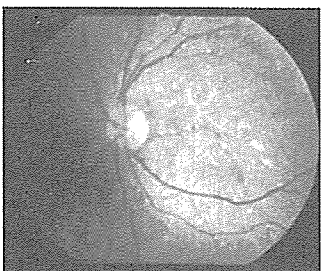
錐体-桿体ジストロフィ



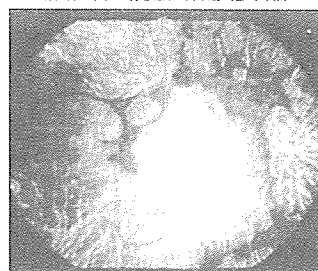
錐体ジストロフィ



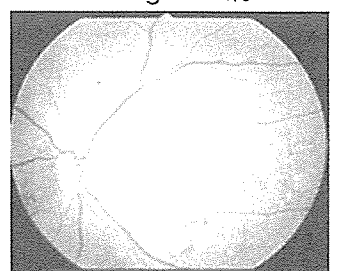
クリスタリン網膜症



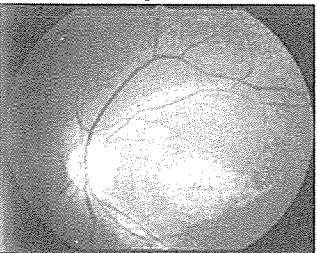
脳回状網脈絡膜萎縮



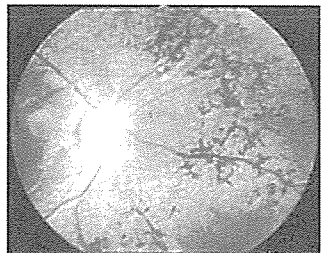
Stargardt 病



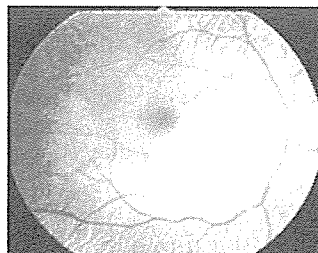
Stargardt 病



色素性傍静脈網脈絡膜萎縮



コロイテレミア



コロイテレミア保因者

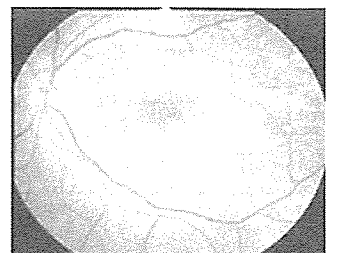




表 網膜色素変性と鑑別が必要な遺伝性網膜変性疾患

	主症状	遺伝形式	特徴的な眼底所見	その他の特徴的な眼所見	網膜色素変性との主な鑑別点	原因遺伝子
若年性網膜分離症	様々な程度の視力低下	X染色体劣性遺伝	中心窩網膜分離 周辺部網膜分離 Vitreous vein 内葉裂孔 金箔反射	網膜電図で陰性 b波	中心窩網膜分離 内葉裂孔 遺伝子診断	RS1
先天停止性夜盲	夜盲	常染色体優性遺伝 常染色体劣性遺伝 X染色体劣性遺伝	近視性変化 乳頭耳側蒼白	完全型：陰性b波 桿体ERGで消失 不完全型：陰性b波 桿体ERGで減弱	停止性 遺伝子診断 視野は正常	GNAT1 PDE6B RHO RDH5 RHOK CACNA1F NYX
錐体ジストロフィ 錐体桿体ジストロフィ	視力低下、色覚異常 昼盲、中心暗点	常染色体優性遺伝 常染色体劣性遺伝 X染色体劣性遺伝	標的黃斑症 脈絡膜血管萎縮 びまん性色素塊 周辺部網膜の変性（後期）	錐体系ERGの振幅の異常が桿体系ERGの異常に先行	視力低下、 中心暗点が先行する 周辺部網膜変性は網膜色素変性に比して軽度である。	AIPL1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, RIMS1, RDH5 UNC119, RPGR
白点状眼底	夜盲	常染色体劣性遺伝	散在する白点	長時間暗順応下でERGの回復	散在する白点遺伝子診断	RDH5
白点状網膜症	夜盲、視野狭窄、 視力低下	常染色体劣性遺伝	散在する白点 色素沈着 網膜色素上皮萎縮 血管狭細化		散在する白点 血管狭細化	
コロイデミア	夜盲、視野狭窄、 視力低下	X染色体劣性遺伝	網膜色素上皮の萎縮 脈絡膜萎縮 脈絡膜血管が透見	保因者がごま塩状眼底	脈絡膜血管が透見 血管狭細化は軽度 遺伝子診断	CHM
脳回状網脈絡膜萎縮	夜盲、視野狭窄、 視力低下	常染色体劣性遺伝	小円形の萎縮巣 脳回様の網脈絡膜萎縮	強度近視、乱視、 10代から30代で 白内障	遺伝子診断	OAT
小口病	夜盲、まれに視力低下、 視野狭窄	常染色体劣性遺伝	金箔反射	水尾-中村現象 長時間暗順応下で ERGの回復	水尾-中村現象 金箔反射 遺伝子診断	Arrestin Rhodopsin kinase
スターガルト病 黄色斑眼底	視力低下、色覚異常、 中心暗点	常染色体劣性遺伝	標的黃斑症 散在する黄色斑	蛍光眼底検査で Dark choroid	遺伝子診断 Dark choroid 散在する黄色斑	ABCA4
色素性傍静脈網脈絡膜萎縮	様々な程度の視力低下、 視野異常		網膜静脈周囲の色素沈着 を伴う網膜色素上皮萎縮		網膜静脈周囲の網膜色素 上皮萎縮	
クリスタリン網膜症	夜盲、視野狭窄、 視力低下	常染色体劣性遺伝	黄色の結晶沈着物 色素上皮の萎縮病 脈絡膜毛細管板萎縮	角膜結晶沈着物	黄色の結晶沈着物 遺伝子診断	CYP4V2

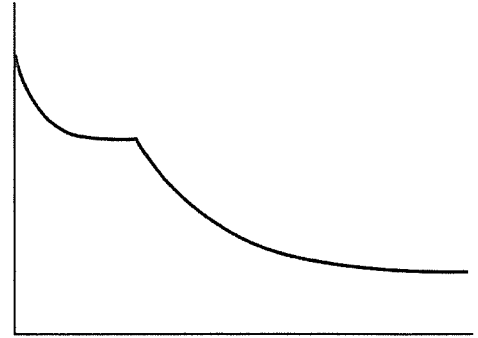
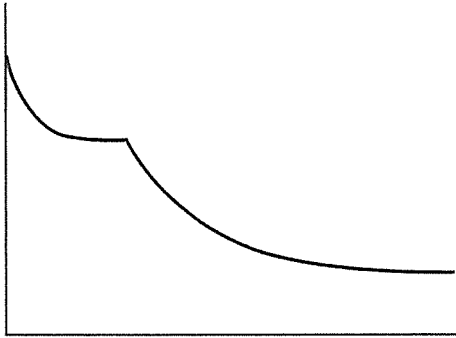


表 網膜色素変性臨床調査票

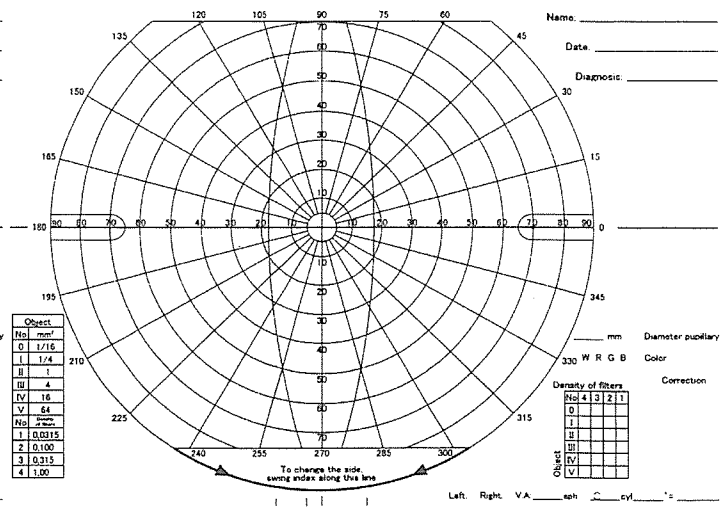
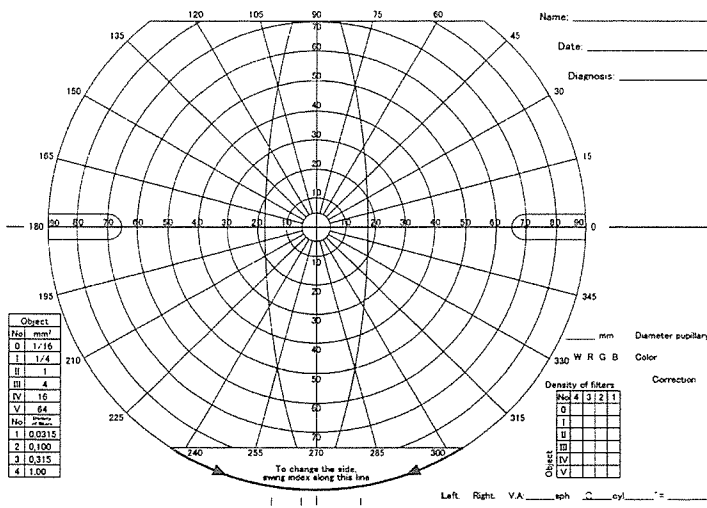
網膜色素変性：臨床調査票							年	月	日	記載者
ID	—	—	身長	cm	体重	kg				
初診時年月日	年	月	日							
生年月日	年	月	日	性別	男	女				
既往歴	糖尿病・高血圧・膠原病・腎疾患・肝疾患・胃腸障害・その他 ()									
夜盲自覚時期	なし	あり	(S. 年頃,	H. 年頃)						
視野狭窄自覚時期	なし	あり	(S. 年頃,	H. 年頃)						
視力低下自覚時期	なし	あり	(S. 年頃,	H. 年頃)						
遺伝形式	AD	AR	XL	SRP						
視力・屈折	RV =	(X D=cyl	D Ax)							
	LV =	(X D=cyl	D Ax)							
白内障	右	無・有	核白内障 (1, 2, 3, 4)	後囊下	前囊下	皮質				
	左	無・有	核白内障 (1, 2, 3, 4)	後囊下	前囊下	皮質				
偽水晶体眼	右	無・有	手術時期	年	月	日				
	左	無・有	手術時期	年	月	日				
眼圧	右	mmHg	緑内障：無・有	閉塞隅角	開放隅角					
	左	mmHg	緑内障：無・有	閉塞隅角	開放隅角					
視野	ゴールドマン： {	右眼 V-4-e () , I-4-e () , I-2-e ()								
		左眼 V-4-e () , I-4-e () , I-2-e ()								
	ハンフリー：	右眼	左眼							
眼底	色素沈着：有・無	血管狭細化	黄斑浮腫	粗雑化	視神経萎縮	その他				
網膜電図	Scotopic	Photopic	Standard flash (a)	Standard flash (b)	30Hz flicker					
	/ /		/	/	/					
蛍光眼底	過蛍光	低蛍光	浮腫 (CME)							
色覚										
Mutationの有無										
薬	ヘレニエン	ビタミンA	ビタミンE	血管拡張剤	バルクス点滴	漢方薬				
	ダイアモックス	レスキュラ点眼	トルソプト点眼	Ca blocker						
サプリメント	肝油	その他 ()								
特定疾患	申請	済み	未							
身体障害者	申請	済み	未	1, 2, 3, 4, 5, 6 級	当てはまらず					
その他										



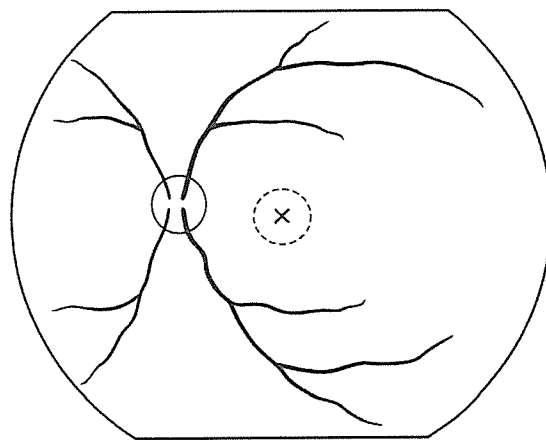
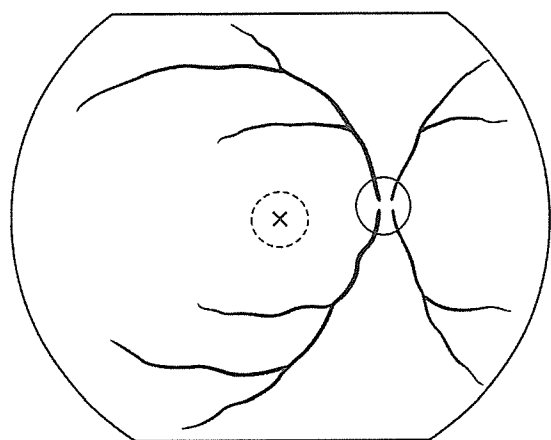
Dark Adaptatometry



Visual Field



Fundus Appearance (/ /)



Fluorescein Angiogram (/ /)

