

FIGURE 1. Preoperative and postoperative color fundus photographs and optical coherence tomography (OCT) scans in case 1. A preoperative fundus photograph and OCT image (Top) show persistent myopic foveoschisis (MF) after the primary surgery. The best-corrected visual acuity (BCVA) at the time was 20/100. The patient underwent vitrectomy with residual vitreous cortex removal, internal limiting membrane peeling, and gas tamponade. A postoperative fundus photograph and OCT scan (Bottom) show total foveal reattachment after repeat vitrectomy. The BCVA improved to 20/25 at 24 months after reoperation.

tively, and the ILM was not peeled. The detachment remained unresolved 9 months postoperatively. She was referred to our clinic.

At the first visit to our hospital, the best-corrected visual acuity (BCVA) was 20/100 and the axial length was 27.68 mm. Fundus examination and OCT showed persistent MF (Figure 1, Top). We performed vitrectomy, TA-assisted vitreous cortex removal, indocyanine green (ICG)-assisted ILM peeling, and 16% perfluoropropane (C_3F_8) gas tamponade. We observed residual vitreous cortex adhering to the posterior retinal surface intraoperatively. The patient remained facedown for 2 weeks, and the fovea was reattached at 1 month after reoperation. At the final visit (at 24 months after reoperation), the retina remained reattached on biomicroscopy and OCT (Figure 1, Bottom). The BCVA improved to 20/25 at that time (at 24 months after reoperation).

• **CASE 2:** A 66-year-old woman reported decreased VA in her left eye of 10 years duration. She had been

diagnosed with posterior retinal detachment and had undergone vitrectomies 9 and 5 years previously at another institution. Despite the vitrectomies, the posterior retinal detachment remained unresolved. However, she had recognized progressive visual field constriction. She was referred to our clinic for a second opinion. The BCVA at the time was 20/150, and OCT revealed persistent MF (Figure 2, Top).

We performed pars plana vitrectomy with ICG-assisted ILM peeling and 16% perfluoropropane C_3F_8 gas tamponade. The absence of residual vitreous cortex was confirmed with TA intraoperatively. The retina was reattached at the fovea at 1 month after reoperation and remained attached at the final visit (at 22 months after reoperation) (Figure 2, Bottom). The BCVA was unchanged at 20/150 at that time (at 22 months after reoperation).

Inflexibility of the retinal vessels and rigidity of the ILM are thought to be associated with development of MF.^{4,5} The fact that the primary surgery failed in case 2

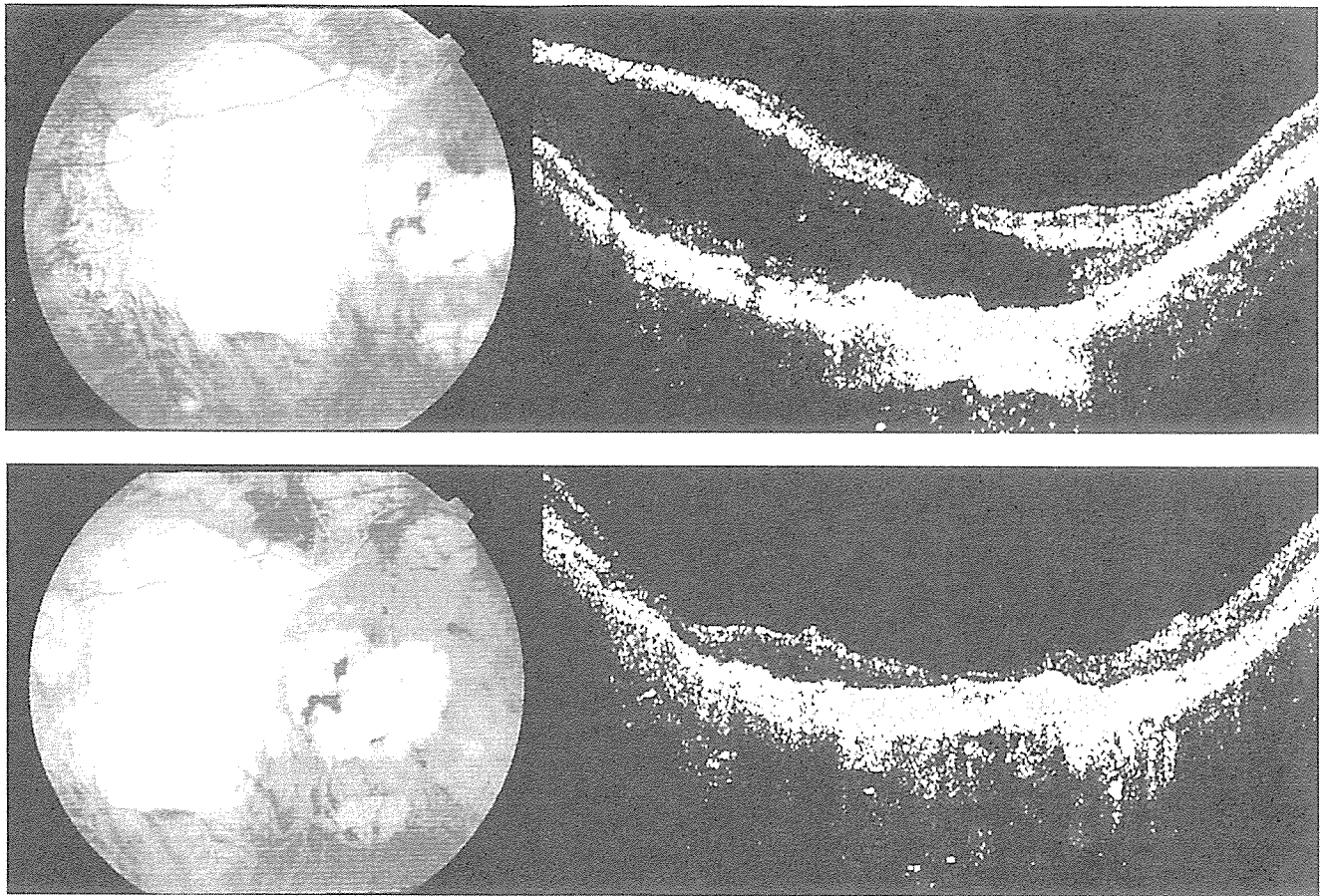


FIGURE 2. Preoperative and postoperative fundus photographs and optical coherence tomography (OCT) scans in case 2. A preoperative fundus photograph and OCT scan (Top) show persistent MF after the primary surgery. The best-corrected visual acuity (BCVA) at the time was 20/150. The patient underwent vitrectomy with internal limiting membrane peeling and gas tamponade. A postoperative fundus photograph and OCT image (Bottom) show total foveal reattachment after repeat vitrectomy. The BCVA remained 20/150 at 22 months after reoperation.

(without ILM peeling) but that our surgery (with ILM peeling) was successful indicates that ILM peeling is essential for retinal reattachment and that the ILM contributes to development of MF to some extent. This is a simple hypothesis based on this report; further observation may disclose the contribution of the retinal vessels and ILM to MF. However, the vitreous cortex also may play an essential role in the persistence of MF because residual cortex was observed during the reoperation, and the retina was reattached postoperatively with vitreous cortex removal as in case 1.

The beneficial effect of reoperation remains uncertain for these patients. Visual improvement may depend on the time from the primary operation to the reoperation. The visual outcome in case 1 with a short time between surgeries was much more favorable compared with case 2 with a longer duration, indicating that the timing of surgery may be an important predictive factor. Because we presented only two cases, we cannot draw a definitive conclusion about the benefit of the reoperation. For

example, according to the literature,³ several months may be needed before the MF resolves.

Reoperation may be beneficial for persistent MF and TA-assisted vitreous cortex removal and ILM peeling play a critical role in treating MF.

REFERENCES

1. Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1999;128:472-476.
2. Benhamou N, Massin P, Erginary A, Gaudric A. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:794-800.
3. Ikuno Y, Sayanagi K, Ohji M, et al. Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:719-724.
4. Kuhn F. Internal limiting membrane removal for macular detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:547-549.

5. Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:462-467.
-

平成 17 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

強度近視眼に続発した中心窩分離症の病因と治療

生野 恭司

大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室

Pathogenesis and Treatment of Myopic Foveoschisis

Yasushi Ikuno

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

日本眼科学会雑誌 110 (11) : 855—863, 平成 18 年
Nippon Ganka Gakkai Zasshi 110(11) : 855—863, 2006

平成 17 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

強度近視眼に続発した中心窩分離症の病因と治療

生野 恭司

大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室

要 約

強度近視に伴う中心窩分離症は光干渉断層計(OCT)など最近の画像診断技術の進歩に伴い理解され始めた疾患である。後部ぶどう腫の形成に伴って発症することが多く、中心窩網膜を障害することにより視力低下や変視を来す。病因を明らかにするため硝子体手術後の中心窩分離症症例をOCTで観察したところ、術後6か月の時点で約60%の症例で網膜血管沿いに微小皺襞を生じていた。この所見は後部ぶどう腫形成に伴い伸展性の乏しい網膜血管が内方への牽引力を生じ、網膜を分離させることを示唆している。治療として中心窩分離症5例6眼

に硝子体皮質除去、内境界膜剝離、ガスタンポナーデを含む硝子体手術を行ったところ全例中心窩網膜が復位し、視力も2段階以上改善した。また、術中術後に重篤な併発症はみられなかった。この結果から中心窩分離症に対する硝子体手術は有用かつ安全な治療であると考えられる。(日眼会誌 110: 855-863, 2006)

キーワード：強度近視、中心窩分離症、硝子体手術、光干渉断層計、網膜血管牽引

A Review

Pathogenesis and Treatment of Myopic Foveoschisis

Yasushi Ikuno

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

Myopic foveoschisis (MF) can now be recognized as the result of recent progress in imaging diagnostic technology such as optical coherence tomography (OCT). MF predominantly occurs in highly myopic eyes with posterior staphyloma, and often induces visual loss and/or metamorphopsia. In order to better understand the detailed pathogenesis of MF, we observed 21 myopic eyes after vitrectomy using OCT. Retinal microfolds along the retinal vessels were observed in over 60% of the patients 6 months after surgery. Relative inflexibility of retinal arterioles/venules may be one of the causes for MF. We performed a pilot study (6 eyes of 5 pa-

tients) to treat MF by vitrectomy including vitreous cortex removal, internal limiting membrane peeling, and gas tamponade. In all 6 eyes the fovea was reattached and vision improved by more than two lines. This pilot study indicates that vitrectomy is an effective and safe treatment for MF.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110: 855-863, 2006)

Key words: High myopia, Myopic foveoschisis, Vitrectomy, Optical coherence tomography, Retinal vascular traction

I はじめに

中心窩分離症は最初 1958 年に Phillips ら¹⁾によって

“Posterior retinal detachment without macular hole”として報告された。また、1967 年に出版された Duke-Elder²⁾には強度近視眼の剖検例が紹介され、後極部の

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2-2, E 7 大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室 生野 恭司

(平成 18 年 4 月 4 日受付, 平成 18 年 7 月 14 日改訂受理) E-mail: ikuno@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests to: Yasushi Ikuno, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, Rm E 7 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan

(Received April 4, 2006 and accepted in revised form July 14, 2006)

網膜分離が記述されている。このように以前から強度近視眼で後極部網膜分離が生じることが知られていたが、特有の萎縮性変化のため実際の診断が難しく詳しい病像の把握にはいたらなかった。

中心窩分離症が本格的に知られるようになるには光干渉断層計(OCT)の登場を待つことになる。1999年にTakanoら³⁾はOCTで後部ぶどう腫を伴う強度近視眼を観察し、約30%に中心窩分離症を発症していることを報告した。2001年には硝子体手術で網膜復位が得られることが報告され⁴⁾、以降治療の対象となった。黄斑円孔が形成されると、分離が消失し黄斑円孔網膜剝離へと進行する^{5)~7)}。黄斑円孔網膜剝離に進行してしまうと硝子体手術を行っても円孔閉鎖が困難なため⁸⁾、進行を予防するという意味合いもあり最近では積極的に手術が行われている。

中心窩分離症は一つの疾病単位ではなく、いくつかのSubtypeからなることがすでに知られている。中心窩剝離型(foveal detachment type)、分層円孔型(lamellar hole type)と、嚢胞型(cystic type)の3種に分類され⁵⁾、これに加えて著者は黄斑円孔併発例を黄斑円孔型(macular hole type)と呼んでいる。現時点で、この分類が最善とは考えないが、本稿では便宜上この分類に従う。

II 中心窩分離症の病因

中心窩分離症と後部ぶどう腫の関連は以前から指摘されていた⁹⁾。しかしながら、現在までの知見を総合すると中心窩分離症の発症には様々な要因が複合的に関与しているようである。中心窩分離症の病因として、最初に注目されたのは硝子体であった。一つに硝子体手術中にほとんどの症例で網膜面に癒着した後部硝子体皮質を認めること、もう一つは類縁疾患である黄斑円孔網膜剝離の原因として硝子体皮質牽引が重要と考えられるためである¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、中心窩分離症で硝子体が明らかに網膜を牽引している像を呈することはOCT上でも術中所見でも非常にまれである。黄斑円孔の場合は例外で、しばしば円孔周囲に癒着した硝子体索状物を認める¹²⁾。これは硝子体牽引が網膜裂隙(黄斑円孔)の誘引となる証左であるが、中心窩分離症は全く別のメカニズムである可能性もある。我々は九州大学医学部眼科との共同研究で、術中に採取した中心窩分離症の内境界膜を透過型電子顕微鏡で観察し、特発性黄斑円孔のものと比較した。その結果、特発性黄斑円孔では内境界膜の表面が比較的平滑だが中心窩分離症では硝子体側に多くの細胞浸潤や線維成分の形成を認めた¹³⁾。中心窩分離症におけるこのような黄斑前膜形成は硝子体手術中¹⁴⁾やOCT上¹⁵⁾でも頻繁に観察される。後部ぶどう腫内における黄

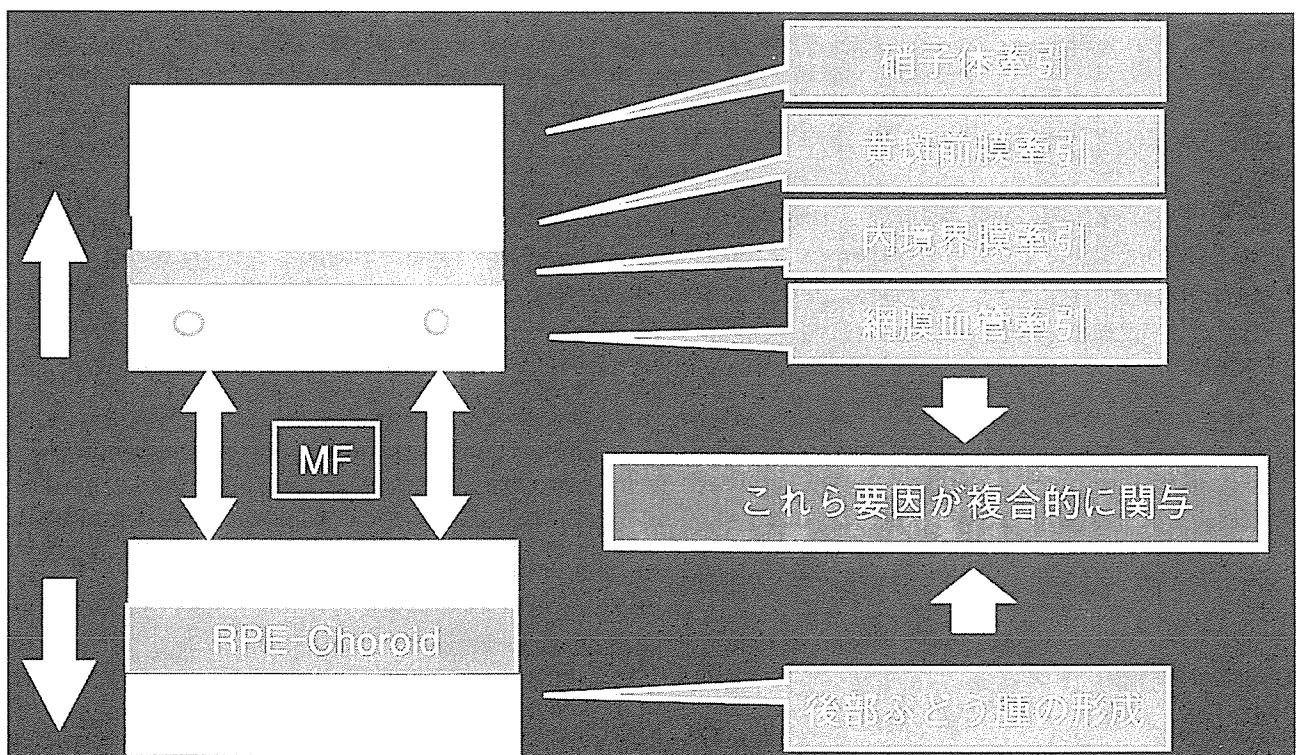


図1 中心窩分離症の発症に関するシエーマ。

強度近視眼では硝子体皮質、黄斑前膜の存在、内境界膜、網膜血管などが内方へ、後部ぶどう腫の形成や眼軸長の延長が外方へ網膜を牽引し、結果として網膜が分離すると考えられている。

MF：中心窩分離症，RPE：網膜色素上皮

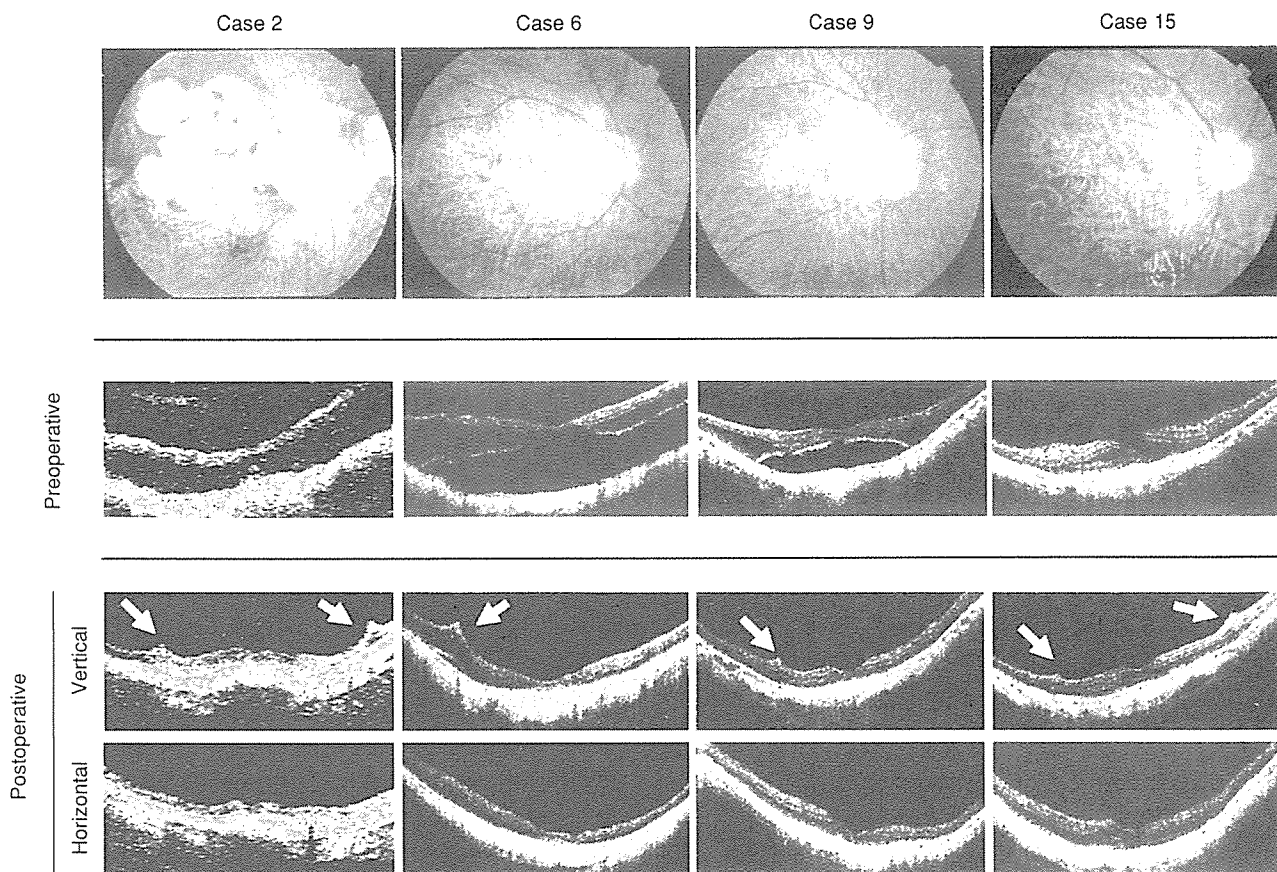


図 2 中心窩分離症の硝子体手術後にみられる典型的な網膜微小皺襞。

上段：硝子体手術後 6 か月の眼底写真，2 段目：術前の光干渉断層計 (OCT) 像

3 段目：術後 6 か月の OCT 垂直断，4 段目：同水平断

全症例とも術後中心窩は復位したが，術前みられなかった網膜微小皺襞がみられるようになった (矢印)．微小皺襞はほとんどの場合垂直断でのみ観察されるため，皺襞は水平方向に走行していると考えられる．(文献 17 より転載)

斑前膜の存在は網膜内側の伸展性を制限し，網膜分離を生じさせる大きな要因になると考えられる．また，内境界膜自身が比較的伸展性に乏しいため後部ぶどう腫の形成に追従できず，網膜を内側へ分離するという考え方もある¹⁶⁾．

このように前方への牽引力として硝子体皮質，黄斑前膜の存在，内境界膜の非伸展性などが，後方への牽引力として後部ぶどう腫の形成などが存在し，反対方向への牽引力が網膜を分離させると著者らは考えている (図 1)．

III 網膜血管による牽引

我々は中心窩分離症の病因を検討するため，中心窩分離症の硝子体手術後 17 例 21 眼に OCT 検査を行い，網膜の形態変化を検討した¹⁷⁾．術前の病型は 13 眼 (62%) が中心窩剝離型，4 眼 (19%) が分層円孔型で，残る 4 眼 (19%) が黄斑円孔型であった．これら症例に対して硝子体皮質除去，内境界膜剝離そしてガスタンポナーデを含む硝子体手術を行い術後 12 か月まで OCT で観察した．すると術後 1 か月から図 2 に示すような網膜の微小皺襞

が形成され始めた．多くは中心窩から 2~300 μm の距離に水平方向で形成され時間とともに成長した (図 3)．微小皺襞は術後 1 か月の段階で 5 眼 (24%) にしかみられなかったが，徐々に頻度が上昇し，3 か月後には 9 眼 (43%)，6 か月後には 13 眼 (62%)，最終観察時の 12 か月後には 65% の症例に認めた．我々は微小皺襞の網膜上での正確な位置を求めるため OCT-Ophthalmoscope で観察した．OCT-Ophthalmoscope は従来の OCT と異なり網膜冠状断の撮影と走査レーザー検眼鏡 (scanning laser ophthalmoscope, SLO) の撮影を網膜の同一部位で同時に行うことができる．すると，網膜微小皺襞は網膜の細動静脈と一致していることが判明した (図 4)．このような微小皺襞は硝子体手術後の中心窩分離症例だけでなく，非硝子体手術眼でも約 3% の症例に認められる¹⁸⁾が，経験上正視眼でみられることはほとんどない．これら所見から類推するに強度近視眼では後部ぶどう腫の形成に伴い網膜も伸展を余儀なくされるが，網膜細動静脈は硬化性変化などの加齢変化により伸展性が相対的に乏しくなっている．このため神経網膜の伸展

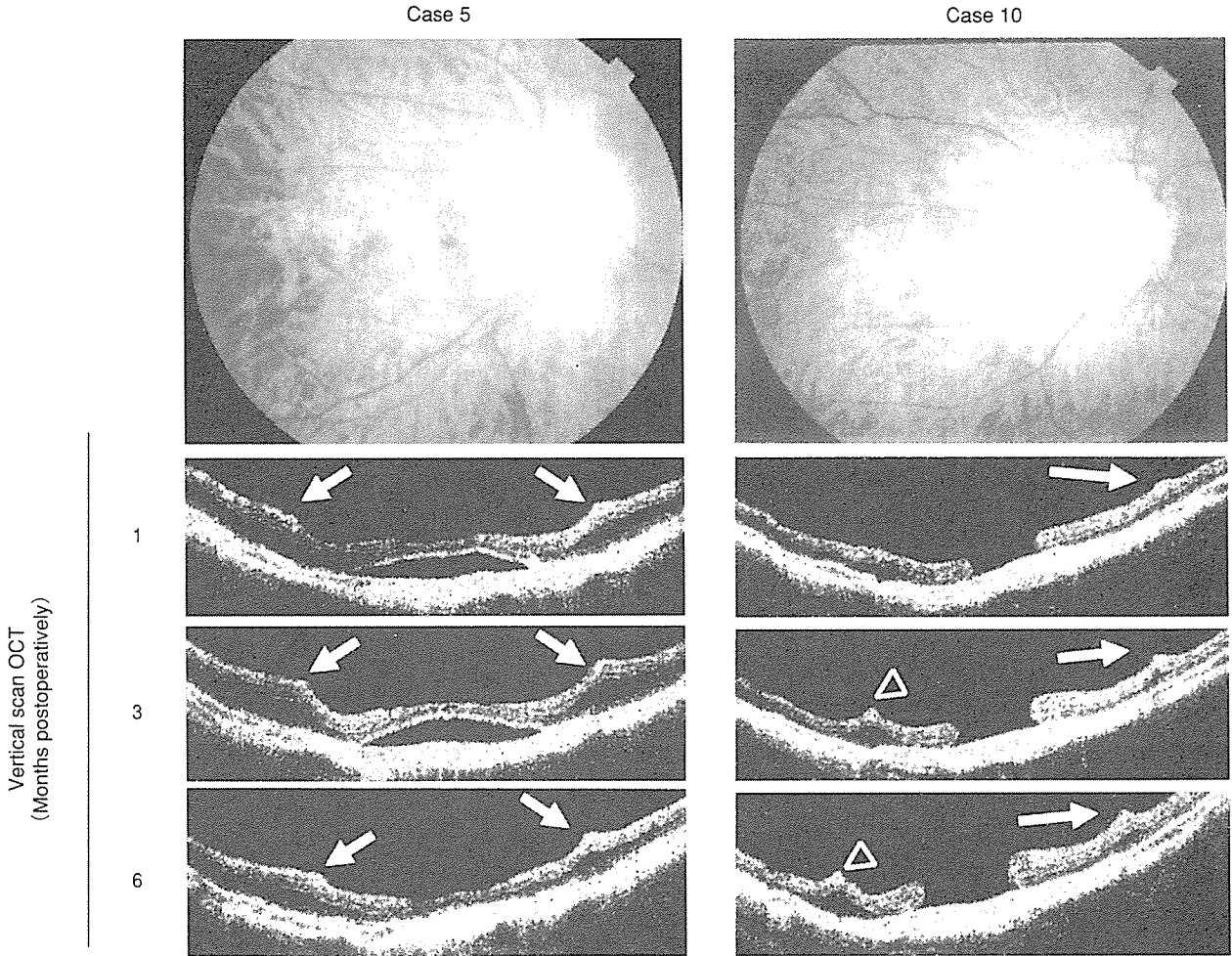


図 3 網膜微小皺裂の時間経過。

上段：術後6か月の眼底写真，下段：術後1，3，6か月のOCT垂直断
時間経過とともに網膜微小皺裂は成長し，特に向かって右側の症例では術後1か月で1つしかみられなかった微小皺裂が3か月以降は2つみられるようになった。（文献17より転載）

に追従できず，結果的に内方への clothesline traction を生じ，微小皺裂を形成するにいたると考えられる(図5)．微小皺裂が術後高頻度に見られるのは内境界膜剝離による網膜の伸展性の増加により網膜血管牽引が顕在化するためであろう．この他にも強度近視眼では沿血管網膜微小裂孔を生じやすいことが知られており¹⁹⁾²⁰⁾，強度近視に特異的なこれら疾病に網膜血管牽引が重要な役割を果たしていることは間違いない．

IV 中心窩分離症の治療

中心窩分離症に硝子体手術が有用であることは2001年に報告されている⁴⁾．我々は治療の有用性を評価するため，中心窩分離症症例5例6眼に対して硝子体手術を行った²¹⁾．術式はトリウムシノロンで可視化した硝子体切除と網膜表面に癒着した硝子体皮質の除去，インドシアニングリーン染色による内境界膜剝離，そしてガスタンポナーデである．有水晶体眼では白内障の進行予防の

ため水晶体超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を行った．その結果，全例で網膜が復位し，視力も2段階以上改善した(図6，7)．また，視力だけでなくSLOを用いた微小視野計でも暗点が縮小し，固視が安定した(図8A，B)．これ以降も積極的に硝子体手術を施行し，現在までに28眼の中心窩剝離型もしくは分層円孔型の中心窩分離症に対して硝子体手術を行っている．これら症例の術後6か月視力を検討すると，術前より2段階以上改善した症例は全体の約65%であった．また，黄斑円孔を併発した症例は1眼でそれも術後3か月の時点であった．このように中心窩分離症に対する硝子体手術は比較的予後良好で安全な治療といえる．また，統計学的解析を行うと，術前視力と術後視力は有意に正の相関を示し術後の視力改善度(術前視力と術後視力の差)とは逆に有意に負の相関を示した．

では最後にどのような症例に硝子体手術を行うのがよいのだろうか？ 良好な術後視力を期待するのであれば

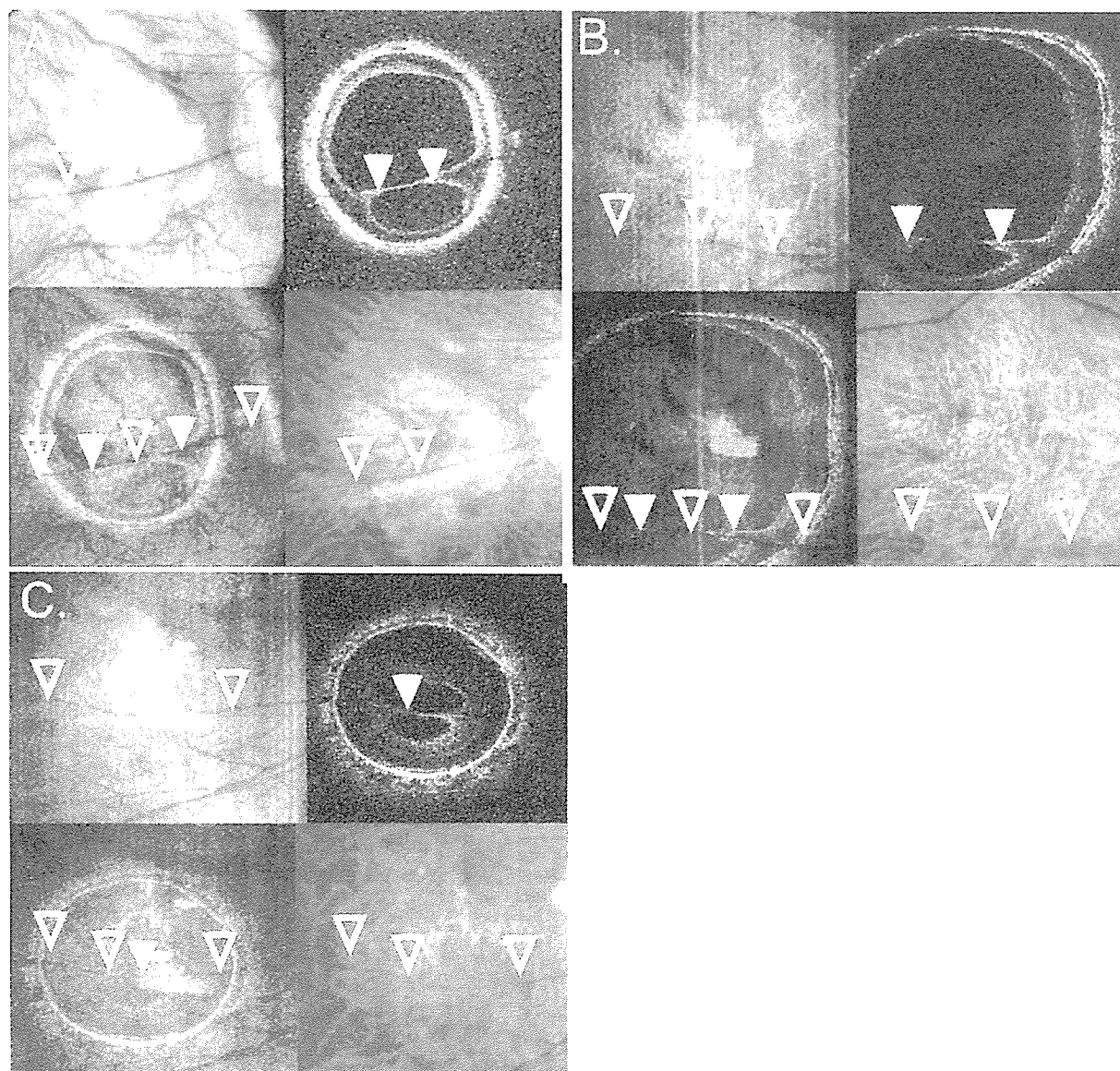


図 4 網膜微小皺裂を生じた 3 眼の OCT-Ophthalmoscope 写真.

左上：走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope, SLO)所見
 右上：SLO 画像と全く同一部位の OCT-Ophthalmoscope による網膜冠状断の撮影像
 左下：右上の SLO 画像と冠状断像を重ね合わせたもの
 右下：同一部位のカラー眼底写真

SLO 画像で網膜血管が(▽印), OCT-Ophthalmoscope 像で網膜微小皺裂が(▼印)それぞれ描出されているが, 画像を重ねあわせると両者は全く一致した(▽および▼印). このように網膜微小皺裂は網膜血管によるものであることが分かる. またカラー眼底写真からこの血管は 3 例とも網膜細動脈であった.

(文献 17 より転載)

早期に硝子体手術を行うべきだが, あまり早いと視力が改善し難いと考えられる. そのため我々は矯正視力(0.5)以下の症例で, 視力低下や変視症など症状のあるものを適応としている. また, なかには中心窩分離症に非常に小さな早期黄斑円孔を併発している症例があり(図 9)⁶⁾, そのような症例に硝子体手術を行うと術後黄斑円孔の拡大や黄斑円孔網膜剝離を来す場合がある. このような事態を回避するために, 術前にできるだけ丁寧に OCT 検査を行い中心窩における網膜の裂隙の有無を確

認すべきである. また, 不幸にしてすでに黄斑円孔を併発した中心窩分離症の予後は黄斑円孔網膜剝離同様に思わしくない²²⁾. このことを熟知した上で硝子体手術を行うべきである.

V 今後の課題

今後の課題の一つは硝子体手術のさらなる安全性の確立である. 硝子体手術で多くが視力改善することが分かってきたが²¹⁾²³⁾, さらに手術成績を向上させるには症

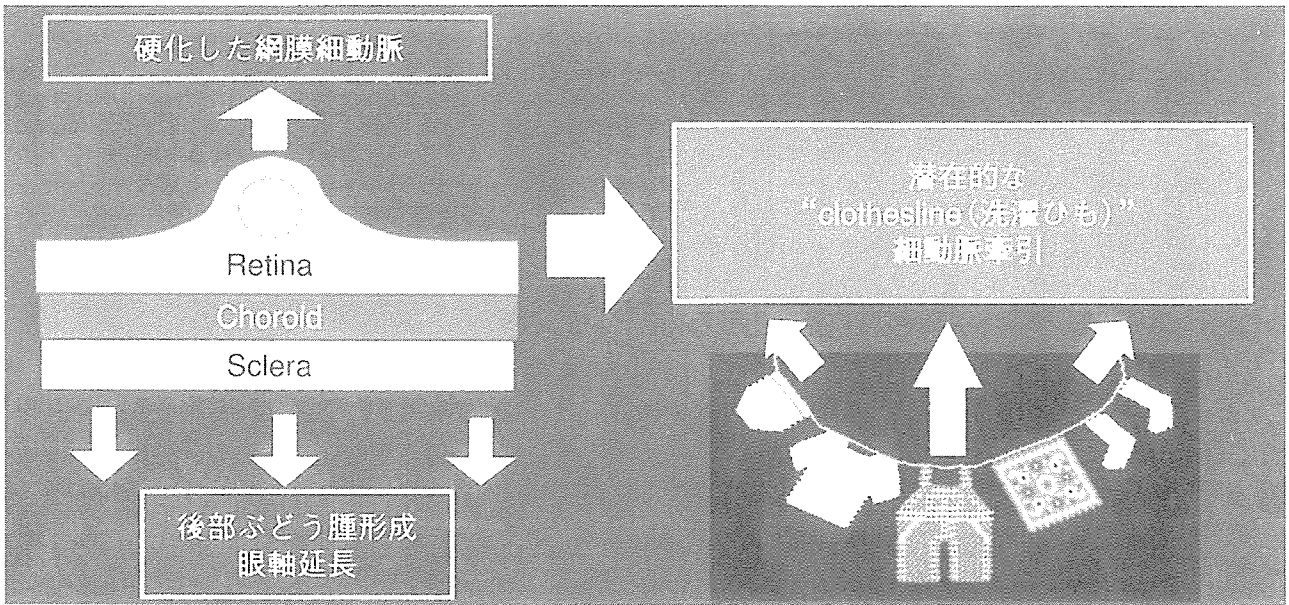


図 5 網膜微小皺裂の形成に関するメカニズムのシェーマ。

網膜血管が硬化性変化を来すと、伸展能力が相対的に低下し、後部ぶどう腫の形成に追従できなくなる。これによって血管による網膜の内方牽引力(洗濯ひも牽引力)が生じ、網膜を吊り上げて微小皺裂を形成すると考えられる。

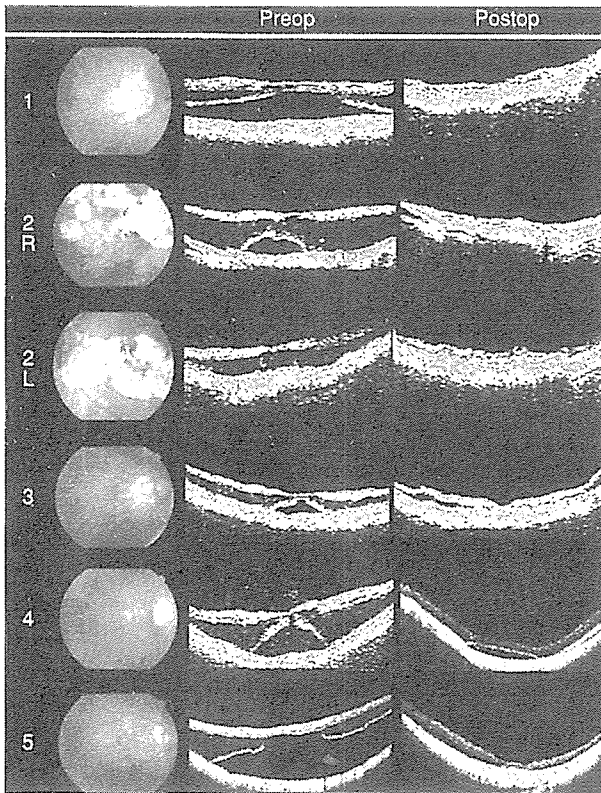


図 6 中心窩分離症に対する硝子体手術を行った 6 眼の経過。

左：術後の眼底写真
 中央：術前
 右：術後 6 か月の OCT 写真
 症例 4 を除き全例で中心窩は完全に復位し、残る症例 4 も 12 か月後には完全に復位した。(文献 21 より転載、原図は白黒)

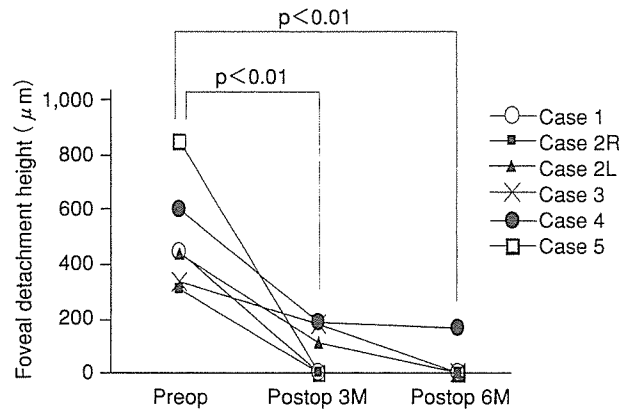


図 7 中心窩分離症に対して硝子体手術を行った 6 眼の中心窩剥離丈の変化。

中心窩剥離の高さを OCT で定量し、術前後 3 および 6 か月後と比較した。全例で中心窩剥離は減少し、統計学的に有意 ($p < 0.01$) であった。(文献 21 より転載)

例選択と術式の確立が肝要であると考え、具体的には、さらに症例を追加して硝子体手術成績を検討し、予後に関連する因子を調査検討するべきであろう。手術手技に関してはインドシアニングリーンによる内境界膜剥離の是非が議論されることが多い。この手技は従来から網膜毒性が指摘されているが²⁴⁾、逆にメリットも多い。内境界膜の緊張は中心窩分離症の病因の一つと考えられ、著者は内境界膜剥離擁護派である。確かに内境界膜剥離を用いずに復位可能な中心窩分離症も存在する一方²⁵⁾²⁶⁾、内境界膜剥離を行わなかったために復位を得ら

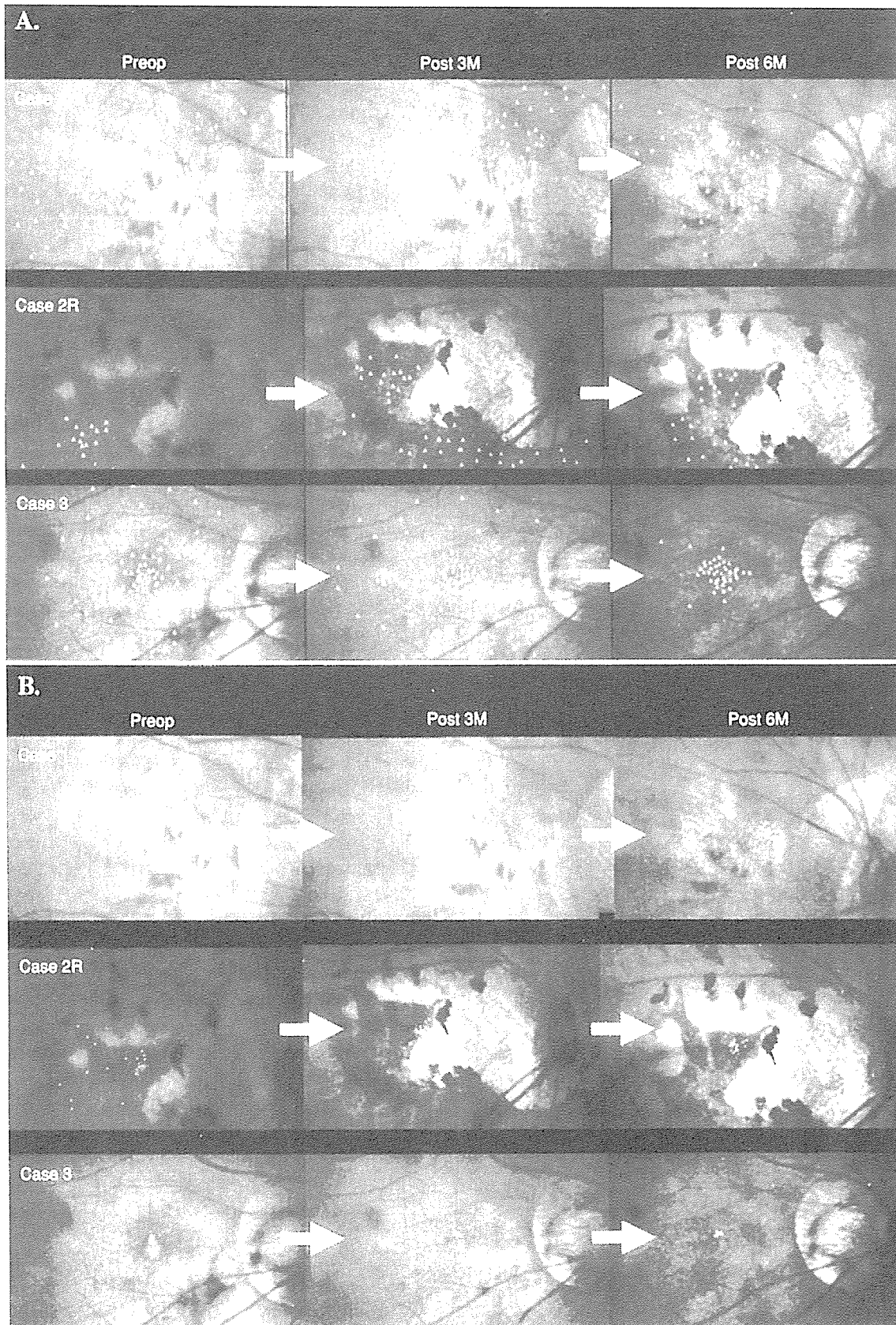


図 8 硝子体手術を施行した中心窩分離症症例の術前術後 6 か月の視機能の変化。
SLO 微小視野計を用いて(A)網膜上の暗点の広がり(B)固視の安定性を比較した。術後 3 症例ともに暗点は縮小し、固視は安定した。(文献 21 より転載)

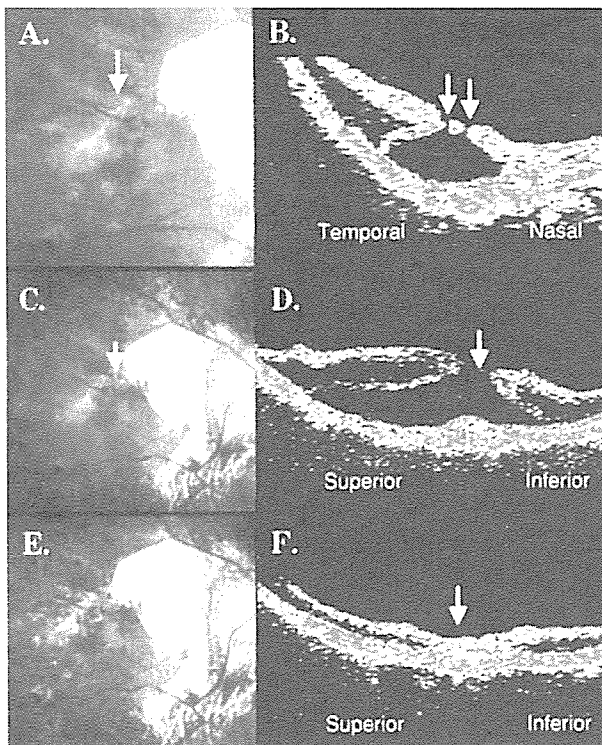


図9 中心窩分離症に併発した早期黄斑円孔例の眼底写真とOCT所見。

術前に小さな早期黄斑円孔(矢印)と中心窩分離を認め硝子体手術を行った(A, B)。術後2週間で黄斑円孔が拡大し進行性の網膜剥離が発症した(C, D)。長期ガスタンポナーデを再度行ったところ2か月後に網膜は復位し、円孔も閉鎖した(E, F)。(文献6より転載)

れなかったものが、再手術で内境界膜剥離を行うと復位する²⁷⁾ことから、今後内境界膜剥離の是非も見極めるべきであろう。

稿を終えるにあたり、本研究に対する貴重なご指導とご助言に加え、本稿の執筆に際しご校閲を賜りました大阪大学医学部田野保雄教授に厚く御礼申し上げます。また、研究に協力していただいた大阪大学医学部佐柳香織先生、坂東 肇先生、五味 文先生、そして電子顕微鏡による検討の際にご協力いただいた九州大学医学部山中一郎先生、石橋達朗教授、韓国 Christian University Jun-Sub Choi 先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Phillips CI : Retinal detachment at the posterior pole. *Br J Ophthalmol* 42 : 749—753, 1958.
- 2) Duke-Elder S, Dobree JH : Diseases of the Retina in System of Ophthalmology Vol X. Henry Kimpton, London, 567, 1967.
- 3) Takano M, Kishi S : Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 128 : 472—476, 1999.
- 4) 石川 太, 荻野誠周, 沖田和久, 沖 輝彦, 中村宗平, 小森裕美, 他 : 高度近視眼の黄斑円孔を伴わない黄斑剥離に対する硝子体手術. *あたらしい眼科* 18 : 953—956, 2001.
- 5) Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A : Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 133 : 794—800, 2002.
- 6) Ikuno Y, Tano Y : Early macular holes with retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 136 : 741—744, 2003.
- 7) Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y : Spontaneous resolution of retinoschisis and consequent development of retinal detachment in highly myopic eye. *Br J Ophthalmol* 90 : 652—653, 2006.
- 8) Ikuno Y, Sayanagi K, Oshima T, Gomi F, Kusaka S, Kamei M, et al : Optical coherence tomographic findings of macular holes and retinal detachment after vitrectomy in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 136 : 477—481, 2003.
- 9) Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S, Yoshida T, Yasuzumi K, Kojima A, et al : Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 135 : 338—342, 2003.
- 10) Stirpe M, Michels RG : Retinal detachment in highly myopic eyes due to macular holes and epiretinal traction. *Retina* 10 : 113—114, 1990.
- 11) Ishida S, Yamazaki K, Shinoda K, Kawashima S, Oguchi Y : Macular hole retinal detachment in highly myopic eyes : Ultrastructure of surgically removed epiretinal membrane and clinicopathologic correlation. *Retina* 20 : 176—183, 2000.
- 12) Matsumura N, Ikuno Y, Tano Y : Posterior vitreous detachment and macular hole formation in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 138 : 1071—1073, 2004.
- 13) Bando H, Ikuno Y, Choi JS, Tano Y, Yamanaka I, Ishibashi T : Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 139 : 197—199, 2005.
- 14) Sakaguchi H, Ikuno Y, Choi JS, Ohji M, Tano T : Multiple components of epiretinal tissues detected by triamcinolone and indocyanine green in macular hole and retinal detachment as a result of high myopia. *Am J Ophthalmol* 138 : 1079—1081, 2004.
- 15) Panozzo G, Mercanti A : Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 122 : 1455—1460, 2004.
- 16) Kuhn F : Internal limiting membrane removal for macular detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 135 : 547—549, 2003.
- 17) Ikuno Y, Gomi F, Tano Y : Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 139 : 462—467, 2005.

- 18) **Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y** : Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 139 : 658—663, 2005.
 - 19) **Favre M** : Trouis parapapillaires comme cause du décollement de la rétine. *Ophthalmologica* 127 : 351—356, 1954.
 - 20) **Malbran ES, Dodds R** : Different types of holes and their significance. *Mod Probl Ophthalmol* 5 : 170—186, 1967.
 - 21) **Ikuno Y, Sayanagi K, Ohji M, Kamei M, Gomi F, Harino S, et al** : Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 137 : 719—724, 2004.
 - 22) **Ikuno Y, Tano Y** : Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 141 : 774—776, 2006.
 - 23) **Kobayashi H, Kishi S** : Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis. *Ophthalmology* 110 : 1702—1707, 2003.
 - 24) **Gandorfer A, Haritoglou C, Gandorfer A, Kampik A** : Retinal damage from indocyanine green in experimental macular surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 316—323, 2003.
 - 25) **Spaide RF, Fisher Y** : Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. *Retina* 25 : 290—295, 2005.
 - 26) **Hirakata A, Hida T** : Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis or foveal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 53—61, 2006.
 - 27) **Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y** : Reoperation for persistent myopic foveoschisis after primary vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 141 : 414—417, 2006.
-

24. 網膜色素線条の眼底自発蛍光・

インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見

沢 美喜、五味 文、辻川元一、田野保雄
(大阪大)

研究要旨 目的：偽弾性黄色腫（PXE）に合併した網膜色素線条における眼底自発蛍光（FAF）の特徴について、レーザー走査型検眼鏡（HRA2）を用いて、本邦における同疾患の FAF・インドシアニンググリーン蛍光眼底造影（IA）所見の特徴について検討する。対象と方法：対象は PXE を有する網膜色素線条 11 例 17 眼（48～70 才、平均 58 才）。5 例では IA 撮影も施行した。FAF は FA 撮影モードで眼底像を撮影し、加算平均処理をおこなった。結果：FAF で色素線条は鋸歯状の低蛍光を示した。陳旧化した脈絡膜新生血管の周囲には、RPE rip や分葉状などの低蛍光がみられた。梨子地状眼底は斑紋状の淡い蛍光を示した。HRA2 による IA では、色素線条は乳頭から放射状に周辺に伸びる線状の過蛍光として確認でき、検眼鏡・FAF よりもさらに広範に存在していた。結論：HRA2 を用いた FAF でも、眼底カメラ型の FAF と同等の結果が得られ、網膜色素線条での網膜色素上皮の萎縮性変化も容易にとらえることが可能であった。また、IA では潜在する Bruch 膜の断裂を容易に検出することが可能であった。

A. 研究目的

偽弾性黄色腫（pseudoxanthoma elasticum, PXE）に合併した網膜色素線条における眼底自発蛍光（FAF）の特徴について、眼底カメラ型の自発蛍光撮影装置を用いて検討した報告がある。今回、レーザー走査型検眼鏡（HRA2）を用いて、本邦における同疾患の FAF、ならびに、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影（IA）所見の特徴について検討する。

B. 研究方法

PXE を有する網膜色素線条 11 例 17 眼（48～70 才、平均 58 才）に対し HRA2 を用いて FAF 撮影を行った。全例で眼底写真と

FAF 撮影を施行した。脈絡膜新生血管を合併する症例では眼底カメラによるフルオレセイン蛍光眼底造影（FA）と IA を施行、5 例では HRA2 を用いた IA 撮影も施行した。FAF は FA 撮影モードで眼底像を撮影し、9 枚の静止画像の加算平均を行って得られた FAF 像を検討した。

（倫理面への配慮）

十分なインフォームドコンセントをおこない、患者の同意を得た上で、FAF・IA 撮影をおこなった。

C. 研究結果

検眼鏡的に色素線条は 17 眼中 15 眼で観察され、FAF で鋸歯状の低蛍光を示し、FA

で観察される過蛍光部位と相関していた。IA では、潜在する色素線状を FA や FAF よりも広範囲に検出していた(図 1)。検眼鏡的に明らかに色素線条が確認できない梨子地状眼底を有する 1 眼においても、色素線条の前駆段階と思われる線状の過蛍光と、乳頭周囲には亀裂の始まりを示唆する過蛍光がみられた。検眼鏡的には乳頭ドルーゼンを観察できなかったが、FAF で乳頭内にドルーゼンを示唆する過蛍光が、4 眼で確認できた。梨子地状眼底は斑紋状の淡い蛍光を示した。10 眼で脈絡膜新生血管 (CNV) を合併し、陳旧化した CNV を有する 7 眼では、様々な形状の低蛍光がみられた。低蛍光の形状から、RPE rip が 7 眼、分葉状が 6 眼でみられた(図 2)。1 眼では、経過中に RPE rip 拡大が観察された (図 2)。

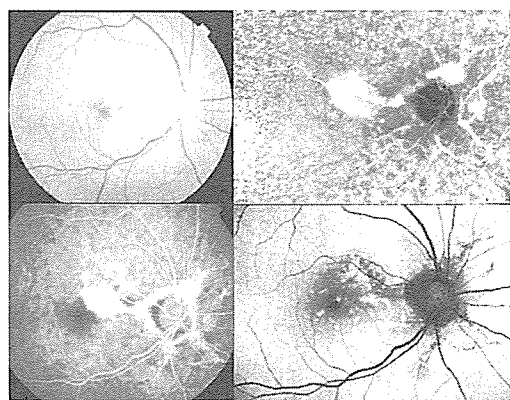


図 1 59 才女性。(左上) カラー眼底、(左下) FA、(右上) IA、(右下) FAF。FA での色素線条による過蛍光は、FAF での低蛍光線と相関している。IA では潜在する色素線条を容易に観察できる。



図 2 57 才女性。中央は 10 ヶ月後、右は 17 ヶ月後の FAF。乳頭近傍には CNV による低蛍光がみられ、その耳側には RPE rip 様の低蛍光がみられ、経過とともに拡大し、視力は (0.6) から (0.08) に低下した。

D. 考察

色素線条は組織学的にはブルッフ膜の断裂を示し、断裂部位には RPE 欠損・ブルッフ膜断裂内に線維芽細胞や分化した RPE がみられるとされている。FAF では、鋸歯状の低蛍光があるものの、部分的には正常な自発蛍光を示している部分も確認された。これらの正常な過蛍光は断裂部位内に存在する repopulate した貪職機能を有する RPE の存在の示唆、あるいは亀裂が網膜色素上皮まで到達せずに RPE が残存していることを示唆している可能性が示唆された。HRA2 を用いた IA では、眼底カメラ型撮影装置による IA の既報と同様、色素線条を容易に観察できた。FAF で捉える色素線条よりも、広範囲に分布していた。色素線状で CNV を合併すると、後に広範な RPE 萎縮を来し、高度な視力低下を生じ予後は不良である。今回検討した 10 眼のうち、最近発症した CNV3 眼では萎縮変化はみられなかった。陳旧性 CNV7 眼の FAF では、眼底カメラ型撮影装置による自発蛍光の既報と同様、周囲に RPE 欠損を示唆する RPE rip や分葉状の低蛍光がみられた。これらの萎縮性変化は CNV と必ずしも連続性はなかった。PXE では弾性線維にカル

シウムが沈着している。伸展性が低下した石灰化した周囲組織は、線維化した CNV によって牽引され、容易に RPE が裂けやすい可能性が示唆された。あるいは、PXE では膜輸送蛋白に関連した遺伝子変異が報告されている。この遺伝子変異に関連した細胞外マトリックスの変化が、RPE 萎縮を誘引している可能性も考えられた。

E. 結論

HRA 2 を用いた FAF でも、眼底カメラ型の FAF と同等の結果が得られ、網膜色素線条、ならびに血管新生黄斑症に続発した網膜色素上皮の萎縮性変化も容易にとらえることが可能であった。また、HRA 2 を用いた IA 撮影では、潜在する Bruch 膜の断裂を容易に検出することが可能であった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sawa M, et al: Fundus autofluorescence in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 113:820.e821-822, 2006.

2. 学会発表

1. 沢 美喜 他：網膜色素線条の自発蛍光. 第 60 回日本臨床眼科学会総会, 京都市, 2006

2. Sawa M et al: Fundus Autofluorescence and Indocyanine Green Angiographic Findings in Japanese Patients with Pseudoxanthoma Elasticum.

5th International HRA Symposium, Kyoto, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

I. 参考文献

1. Dreyer R, et al: The pathology of angioid streaks: a study of twenty-one cases. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 31: 158-167, 1978.
2. Quaranta M, et al: Indocyanine green videoangiography of angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 119: 136-142, 1995.
3. Martinez-Hernandez A, et al: Pseudoxanthoma elasticum: dermal polyanions and the mineralization of elastic fibers. *Lab Invest* 31: 181-186, 1974.
4. Le Saux O, et al: Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 25: 223-227, 2000.

Fundus Autofluorescence in Patients with Pseudoxanthoma Elasticum

Miki Sawa, MD, Michael D. Ober, MD, K. Bailey Freund, MD, Richard F. Spaide, MD

Purpose: To evaluate the autofluorescence findings of patients with pseudoxanthoma elasticum, a disease resulting from a defect in a reputed transport protein encoded by the gene adenosine triphosphate-binding cassette subtype C number 6.

Design: Observational case series.

Methods: Color, red-free monochromatic, and autofluorescence photography and fluorescein angiography of patients with pseudoxanthoma elasticum seen in a referral practice were evaluated.

Main Outcome Measures: Cataloging of the abnormalities as detected by autofluorescence photography.

Results: The 8 subjects ranged in age from 26 to 60 years (mean, 55 ± 12), and their best-corrected visual acuity ranged from 20/20 to 5/400 (mean, 20/50). Of the 16 eyes of the 8 patients, all had abnormalities typical of pseudoxanthoma elasticum, including angioid streaks in 14, peau d'orange in 4, and choroidal neovascularization in 11. Angioid streaks appeared as hypoautofluorescent fissures, sometimes showing expansion of the hypoautofluorescence suggestive of retinal pigment epithelium (RPE) absence or atrophy. Peau d'orange had a stippled appearance of autofluorescence, and drusen of the optic nerve appeared as hyperautofluorescent bodies. In addition to the expansion of RPE atrophy around angioid streaks, 3 additional configurations of RPE atrophy were recognized as RPE rips in 6 eyes, multilobular areas of atrophy in 9 eyes, and broad areas of poorly demarcated atrophy in 5 eyes. Some eyes had more than one manifestation of RPE atrophy, but the latter 3 types of atrophy occurred in eyes with, but not necessary contiguous to, concurrent choroidal neovascularization.

Conclusions: Autofluorescence photography demonstrated that patients with pseudoxanthoma elasticum have more widespread areas of RPE disturbance, particularly atrophy, than what is detectable by other means of ocular imaging, which suggests that the RPE disturbance may play a role in the pathogenesis of visual loss in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 2006;113:814–820 © 2006 by the American Academy of Ophthalmology.



Pseudoxanthoma elasticum has a prevalence of 1 in 25 000 and causes abnormalities chiefly involving the eye, skin, and cardiovascular system.¹ Histopathologic examination shows dystrophic mineralization and fragmentation of elastic fibers, abnormalities of collagen fibers, and defects in the extracellular matrix.^{2,3} Because of the histopathologic findings, pseudoxanthoma elasticum was thought at one time to be a primary disorder of the elastic fibers. More recently, the gene defect in pseudoxanthoma elasticum has been characterized as a loss of function mutation in the adenosine triphosphate-binding cassette subtype C number 6 gene (ABCC6).^{4–6} This gene is expressed in the liver, kidney, and, to a much lesser extent, in affected tissues such as the

eye, skin, and cardiovascular system.⁷ The protein encoded by the ABCC6 gene appears to be a transport protein.

There are a variety of ocular manifestations of pseudoxanthoma elasticum, including angioid streaks, peau d'orange, drusen of the optic nerve, and choroidal neovascularization. Autofluorescence photography allows visualization of the lipofuscin that accumulates in functional retinal pigment epithelium (RPE) cells and highlights defects in the RPE that are difficult to image otherwise.^{8–10} Because many of the ocular abnormalities of pseudoxanthoma elasticum may directly or indirectly involve the RPE cells, it may be possible to gain increased understanding of visual loss by studying the autofluorescence characteristics.

Originally received: January 18, 2005.

Accepted: January 18, 2006.

Manuscript no. 2005-541.

From Vitreous-Retina-Macular Consultants of New York and the LuEsther T. Mertz Retinal Research Center, New York, New York.

The authors have no proprietary interests in any material mentioned in the article.

Correspondence and reprint requests to Richard F. Spaide, MD, Vitreous-Retina-Macular Consultants of New York, 460 Park Avenue, 5th floor, New York, NY 10022. E-mail: rickspaide@yahoo.com.

Patients and Methods

This is a retrospective review of consecutive patients with an established diagnosis of pseudoxanthoma elasticum examined by the authors from 2002 to 2005 in a referral practice. The study was approved by the institutional review board of Manhattan Eye, Ear, and Throat Hospital. All patients underwent a complete ophthalmic examination, including determination of best-corrected visual acuity (BCVA); slit lamp and fundus

assessment: color, red-free, and fundus autofluorescence imaging; and also fluorescein angiography as needed. Autofluorescent imaging was carried out using a fundus camera (Topcon USA, Paramus, NJ) with an excitation filter centered at 580 nm (bandwidth, 500–610) and a barrier filter centered at 695 nm (bandwidth, 675–715), as previously described.^{8,9} The data obtained were analyzed with frequency and descriptive statistics. Categorical analysis was performed using the Fisher exact test. A *P* value of <0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed with SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

The subjects included 2 males and 6 females ranging in age from 26 to 60 years (mean, 55 ± 12). Their BCVA ranged from 20/20 to 5/400 (mean, 20/50). Choroidal neovascularization in the macular area was seen in 11 eyes. The autofluorescence findings of the pseudoxanthoma elasticum patients could be divided into specific groups: angioid streaks, peau d'orange, drusen of the optic nerve, choroidal neovascularization, and zones of RPE atrophy. Every eye had at least one abnormality.

Angioid streaks appeared as jagged dark lines with a variable amount of hyperautofluorescence at the borders of the crack (Figs 1, 2 [the latter available at <http://aaajournal.org>]). There was a very high concordance between fundus photography and autofluorescence photography in being able to visualize the angioid streaks. Angioid streaks were found in fundus photographs in 14 eyes (88%). In 1 eye, the angioid streaks did not have the typical brick red color; instead, the streaks appeared as lighter-colored lines. Autofluorescence imaging revealed fine, dark, radiating cracks corresponding to these lines, typical of autofluorescence findings of angioid streaks seen in other eyes, with the exception that they were narrower. The fellow eye of the same patient had fine hypoautofluorescent streaks seen by autofluorescence photography, with no obvious correlate seen by conventional fundus photography. No eye had angioid streaks imaged by color or red-free monochromatic photography or fluorescein angiography that were not also visible by autofluorescence photography. Some angioid streaks appeared to have stippled areas of autofluorescence within them. In other patients, broadening of the hypoautofluorescence was seen associated with the angioid streaks. This apparent expansion of RPE atrophy produced a triangular area of hypoautofluorescence, with the base of the triangle oriented toward the optic nerve. Two eyes of one patient had such widespread abnormalities that no discrete angioid streaks were seen by any imaging modality.

Peau d'orange was seen by fundus photography in 4 eyes (Fig 3 [available at <http://aaajournal.org>]). Autofluorescence photography showed a granular stippling in each eye, which corresponded to the pattern seen in the fundus photographs. Drusen of the optic nerve were seen in 5 eyes of 4 patients by autofluorescence photography (Fig 4). In only one of these cases were the drusen visible by conventional fundus photography. Areas of choroidal neovascularization had a variable amount of associated autofluorescence. Increased pigmentation secondary to pigment hyperplasia was invariably hypoautofluorescent. Atrophy exposing bare sclera showed slight hyperautofluorescence from the sclera.

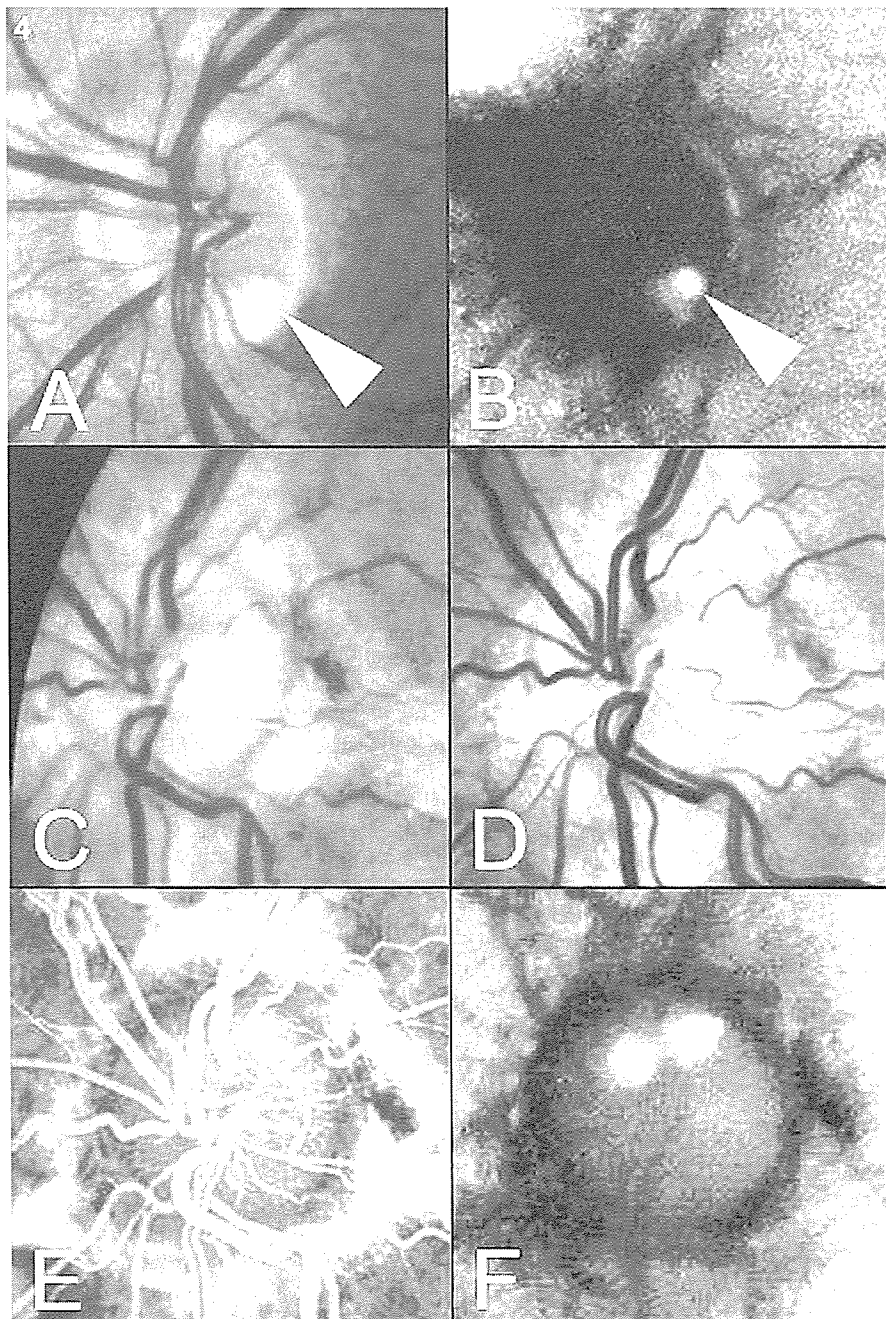
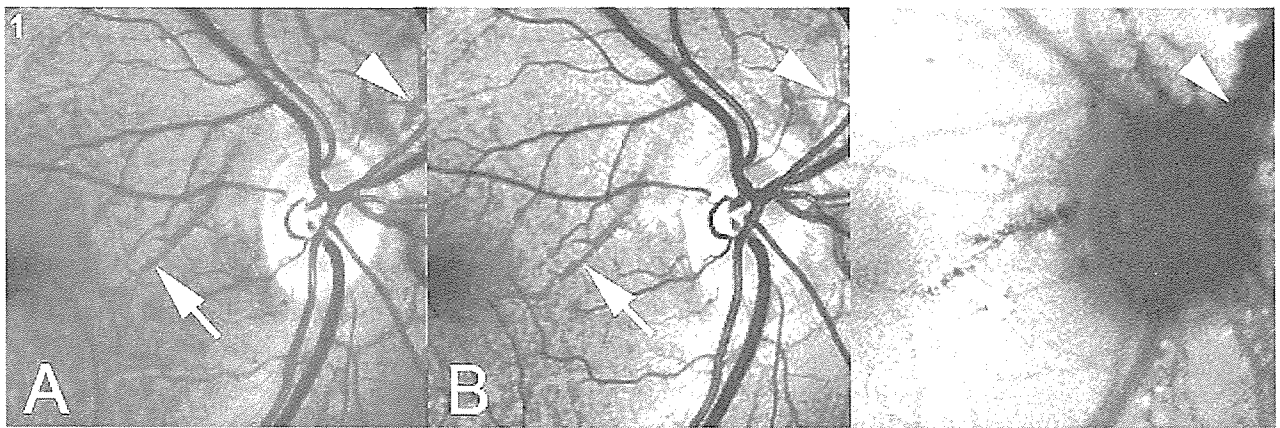
In addition to RPE loss associated with angioid streaks, every patient with choroidal neovascularization had associated regions of absent or atrophic RPE, which had 1 of 3 possible configurations: (1) RPE rips, (2) multilobular areas of discrete atrophy, and (3) broader areas of less well-defined atrophy. Definite RPE tears associated with choroidal neovascularization were found in 6 eyes (Fig 5). In 2 eyes with choroidal neovascularization, there was no

tear, whereas in the remaining eyes with choroidal neovascularization there was such widespread RPE atrophy and disturbance that it was not possible to distinguish if there were also RPE tears. Some of the RPE tears had rounded borders, as seen in age-related macular degeneration (AMD), whereas other cases had angular outer borders. As opposed to recent RPE tears sometimes seen in choroidal neovascularization secondary to AMD, the denuded areas were not hyperfluorescent during fluorescein angiography, implying atrophy of the underlying choriocapillaris. The second type of RPE atrophy appeared as multilobular regions, which were seen in 9 of the 11 eyes with choroidal neovascularization (Figs 6–8) but in no eyes without neovascularization (*P* = 0.0048, Fisher exact test). The multilobular regions of atrophy were often, but not necessarily, adjacent to the areas involved with neovascularization and were located nasal to the nerve and in the periphery. These multilobular areas of atrophy were not surrounded by as prominent a zone of increased autofluorescence as seen in geographic atrophy secondary to AMD. The third pattern of atrophy encompassed broader but less well-defined regions of decreased autofluorescence. These less well-defined areas were seen in 5 eyes, all of which had choroidal neovascularization (Figs 8, 9 [the latter available at <http://aaajournal.org>]; *P* = 0.12). This less well-defined atrophy was separated from the area of choroidal neovascularization in 3 eyes. In one patient, the posterior pole of each eye had what appeared to be pigmentary mottling in the color and red-free monochromatic images, but was found to have widespread atrophy of the RPE by autofluorescence photography. This patient also had bilateral but inactive choroidal neovascularization. Of the 11 eyes with choroidal neovascularization, 5 had had previous treatment. One patient had atrophy of the retina, RPE, and choroid in the area of past laser photocoagulation, but otherwise, there were no changes in the autofluorescence findings in these patients that appeared to be attributable to treatment. In particular, the areas of atrophy described above occurred in untreated eyes or in treated eyes outside of any treatment area.

Discussion

In this study of patients with pseudoxanthoma elasticum, we showed the autofluorescence correlates to a number of well-known fundus findings such as peau d'orange, drusen of the optic nerve, and angioid streaks. In addition, we found, rather unexpectedly, that patients with pseudoxanthoma elasticum often have large areas of missing or atrophic RPE. In a past study, drusen of the optic nerve were found by ultrasonography in 21% of patients with pseudoxanthoma.¹¹ We found drusen in 5 eyes of 4 of 8 patients, a higher proportion, albeit with a different imaging technique. Angioid streaks appeared as fissures with central hypoautofluorescence. Angioid streaks are linear fractures in Bruch's membrane with the dehiscence filled in with varying amounts of fibroblasts, RPE cells, and dedifferentiated RPE cells.^{12,13} Histopathologic analysis of angioid streaks showed both an absence of RPE cells and a lack of pigmented granules in remaining RPE cells around angioid streaks.¹³ The presence of stippled areas of autofluorescence within angioid streaks implies there is a potential for a few functional RPE cells to repopulate the gap caused by the angioid streak.

In addition to angioid streaks, there were 3 other configurations of absence of autofluorescence signal from the RPE: RPE rips, lobular regions of loss, and larger less well-defined regions of atrophy. The RPE rips invariably



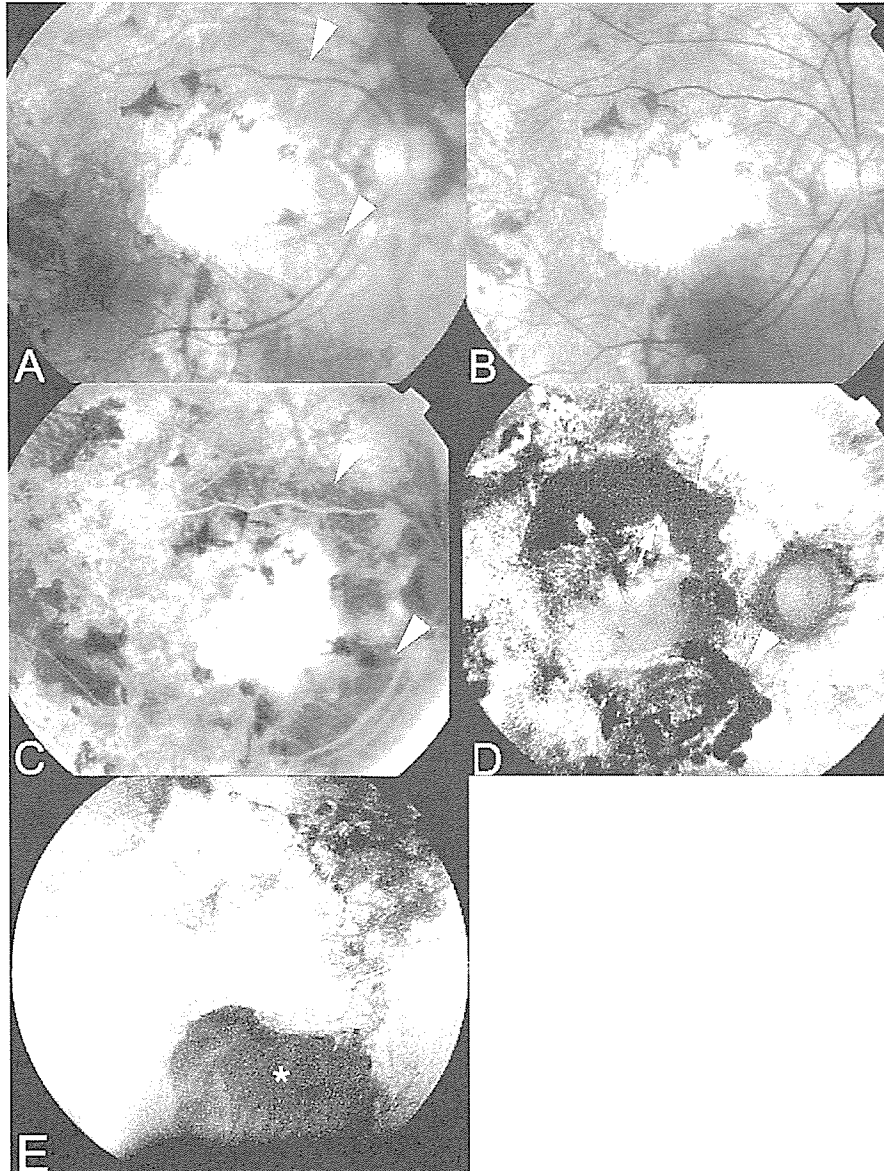


Figure 5. Features of retinal pigment epithelium (RPE) rips associated with choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. **A**, Color fundus photograph showing a large fibrotic macular scar secondary to choroidal neovascularization, which was surrounded by a scalloped border with alteration in the pigment at the level of the RPE (arrowheads). A red-free monochromatic picture (**B**) did not show much that corresponded to this altered region, but the fluorescein angiogram (**C**) showed that the area was hypofluorescent (arrowheads). **D**, Autofluorescence photograph showing the extensive RPE rip (arrowheads). Two conjugate points are shown by the small arrows. **E**, In the inferotemporal periphery, there were broad areas of poorly defined hypoautofluorescence superior to a corrugated area of slightly increased autofluorescence from heaped-up RPE (arrow). This in turn abutted the region exposed by the rip (asterisk).

Figure 1. Angioid streaks. Color (**A**) and red-free monochromatic (**B**) pictures of a 26-year-old with pseudoxanthoma elasticum show the streaks. **C**, The larger angioid streak temporal to the nerve (arrow) shows some punctate areas of normal autofluorescence within the hypoautofluorescent streak, suggesting partial repopulation of the streak with retinal pigment epithelium (RPE) cells. However, the angioid streak superonasal to the nerve (arrowhead) shows expansion of the hypoautofluorescence, implying the presence of RPE atrophy.

Figure 4. Optic nerve drusen. This patient had a druse of the optic nerve head that was easily visible by color photography (**A**, arrowhead). **B**, Autofluorescence photography shows the druse to be a hyperautofluorescent structure in the substance of the nerve (arrowhead). In other patients, optic nerve head drusen were less conspicuous with conventional photographic investigation. In color (**C**), red-free monochromatic (**D**), and fluorescein angiographic (**E**) photographs, no indications of optic nerve head drusen are apparent. **F**, Two optic nerve drusen were readily apparent by autofluorescence photography.