

図2 網膜色素変性症患者の視機能変化(TES: 経角膜電気刺激)

A: 代表症例のハンフリー視野所見, mean deviation 値は -27.09 dB から -21.87 dB と変化した。

B: 全症例の視力変化。統計学的有意差は認めなかった。

C: 全症例のハンフリー視野における mean deviation 値の変化。統計学的有意差は認めなかった。

前 0.10 (僚眼は 0.35)、治療後 0.12 (同 0.38)、HFA プログラム 30-2 の mean deviation 値は、平均で治療前 -31.4 ± 2.6 dB (僚眼は -29.8 ± 5.7 dB)、治療後 -30.2 ± 4.3 dB 値 (同 -29.0 ± 6.1 dB) で、いずれも有意差はなかった。

② 陈旧性網膜動脈閉塞症 (CRAO 4 例 4 眼, BRAO 2 例 3 眼)

最初の 3 症例の結果は既に報告した¹⁴⁾が、新たに本治療を行った 3 症例を含めた結果のま

とめを表 3 に示す。症例 3 を除きいずれも症状がほぼ固定した陈旧性 CRAO に対して TES を施行した。自覚的には 3 眼で log MAR 0.2 以上の視力改善を認め、その他光覚弁(-)であった 2 眼では光覚弁(+)となった。また、視野測定が可能であった 5 眼中 4 眼で改善が認められた。他覚的検査では 6 眼中 2 眼で ERG のパラメータに改善を認めた。VEP は光覚弁(-)であった 2 眼にのみ施行されたが判定は困難で

表3 経角膜網膜電気刺激(TES)治療を行った網膜動脈閉塞症のまとめ

	右左	疾患	合併症等	発症からの 期間(月)	TES前 視力	TES後 視力	視野	ERG	VEP	
症例1	63歳男	左	CRAO	HT	33	0.09	0.15	改善(+)	改善(-)	未測定
症例2	49歳男	右	CRAO	HT	15	0.06	0.15	改善(+)	改善(+)	未測定
症例3	27歳男	左	CRAO	HT	2	SL(-)	SL(+)	測定不可	改善(-)	改善(±)
症例4	66歳男	右	CRAO	脳外科手術後	31	SL(-)	SL(+)	測定不可	改善(-)	改善(-)
症例5	38歳女	右	BRAO	HT	26	1.2	1.2	改善(+)	改善(+)	未測定
症例6	63歳男	右	BRAO	HT, DM	9	0.02	0.09	改善(-)	改善(-)	未測定
		左	BRAO	HT, DM	24	0.1	0.1	改善(+)	改善(-)	未測定

CRAO: 網膜中心動脈閉塞症, BRAO: 網膜動脈分枝閉塞症, HT: 高血圧, DM: 糖尿病, ERG: 網膜電図, VEP: 視覚誘発電位。症例1, 2, 5の詳細は文献14に発表した。

あった。この3症例のうち、治療前光覚弁(-)であった症例3のVEPと症例6のGP所見を図3に示す。

③ 網膜剝離術後視野障害

症例は38歳男性で、右眼9-11時の弁状裂孔に伴う8-11時の周辺部網膜剝離に対する、硝子体切除および輪状締結術後に生じた原因不明の視野障害に対し、本治療を行った。視野障害は手術後タンポナーデガスの消失とともに網膜剝離の範囲とは異なった場所に自覚された。明らかな手術合併症はなく、視神経所見も異常を認めなかった。ビタミン剤や循環改善剤等投与したが視野障害に変化が認められず9カ月後に十分な説明と同意のうえ本治療を行った。治療前後の視野検査結果(GP, Octopus 301による明度識別視野: プログラムM2および、フリッカー視野: プログラムfM2)を図4に示す。

2) 視神経疾患

① 虚血性視神経症

症例1は38歳女性で、左IONに対し発症から62カ月後にTESを開始したところ、その前後において視力は0.05と不変で、動的および静的視野において暗点の縮小を認めた(図5)がフラッシュVEPはいずれもnoise levelであった。症例2は77歳男性で、右IONに対し発症から11カ月後にTESを施行したが、その前後において視力(0.5→0.6)も視野も不変

で、パターンVEPはいずれもnoise levelであった。症例3は59歳男性で、右IONに対し発症から60カ月後にTESを施行した。視力変化は0.7から1.2と改善しGPにおいて暗点の縮小を認めたが(図5)、パターンVEPは有意な変化を認めなかった。

② 外傷性視神経症

症例1は26歳女性で、交通事故による両眼性TONに対し受傷から16および21カ月後にTESを行った。その前後において視力は右0.06→0.08, 左1.2→1.2と不変で、GP(図6)において右眼は一部にV/4インプターが出現したが、有意な変化とは断定できなかった。またフラッシュVEPはTES前後で両眼ともnoise levelであった。症例2は26歳男性で、対側の副鼻腔炎術後のTONに対し3カ月後にTESを施行したが、視力は光覚弁(-)で変わらず、フラッシュVEPはいずれもnoise levelであった。症例3は63歳男性で、交通事故による左眼TONに対し受傷から9カ月後にTESを施行した。視力(0.5→0.6)もGPも不変で、パターンVEPも有意な変化を認めなかった。

③ 視神経萎縮

症例1は34歳男性で、両眼の球後視神経炎後の視神経萎縮に対し発症から8および10カ月後にTESを行った。その前後において視力

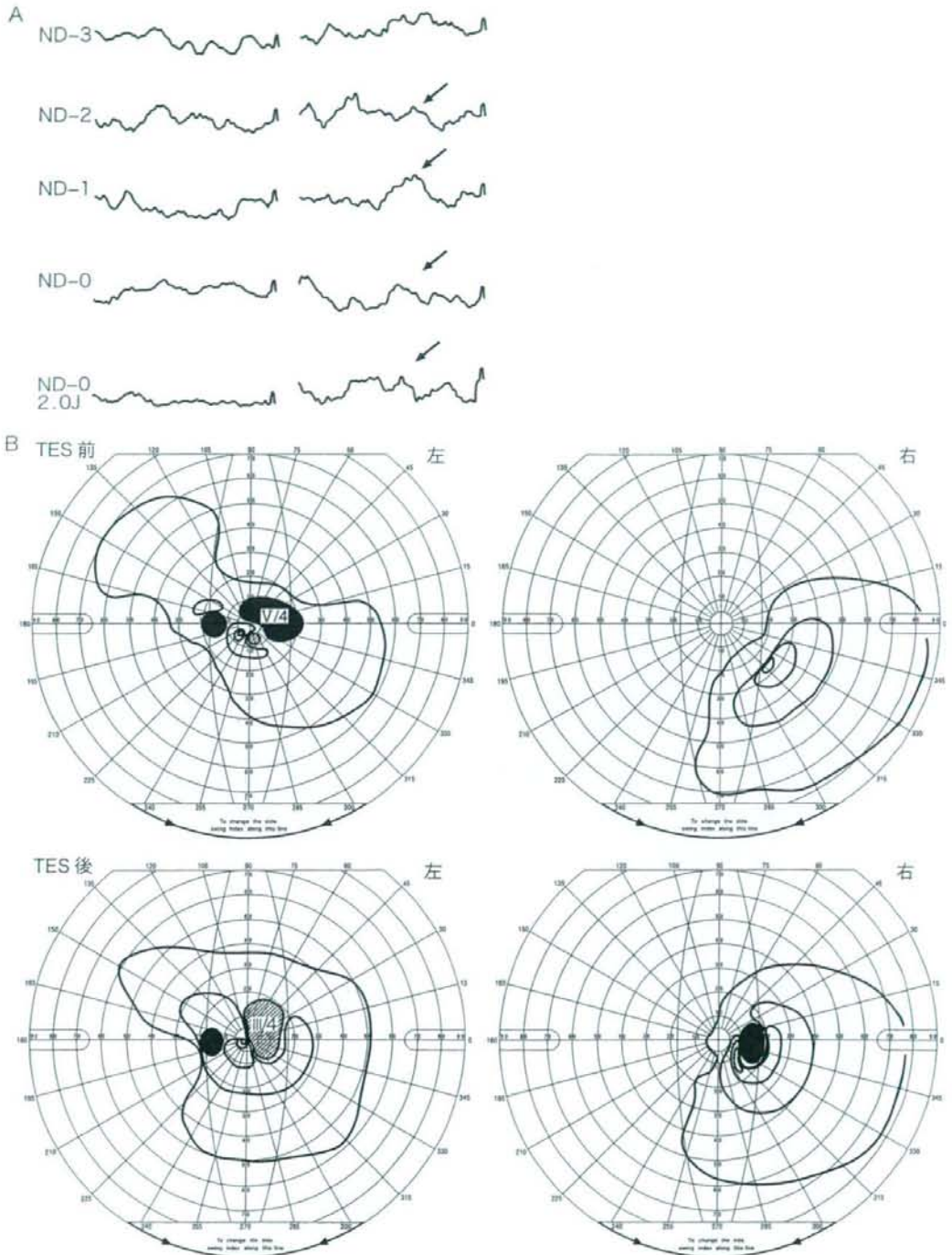


図3 網膜動脈閉塞症患者の視機能変化(TES: 経角膜電気刺激)

A: 症例3のフラッシュによる視覚誘発電位, 27歳男性で, 高血圧に伴った左網膜中心動脈閉塞症に対しTESを行った。左はTES前, 右はTES後。スケールは20ms, 20 μ V。

B: 症例6のゴールドマン視野, 63歳男性で, 高血圧および糖尿病に伴った両眼網膜動脈分枝閉塞症に対しTESを行った。

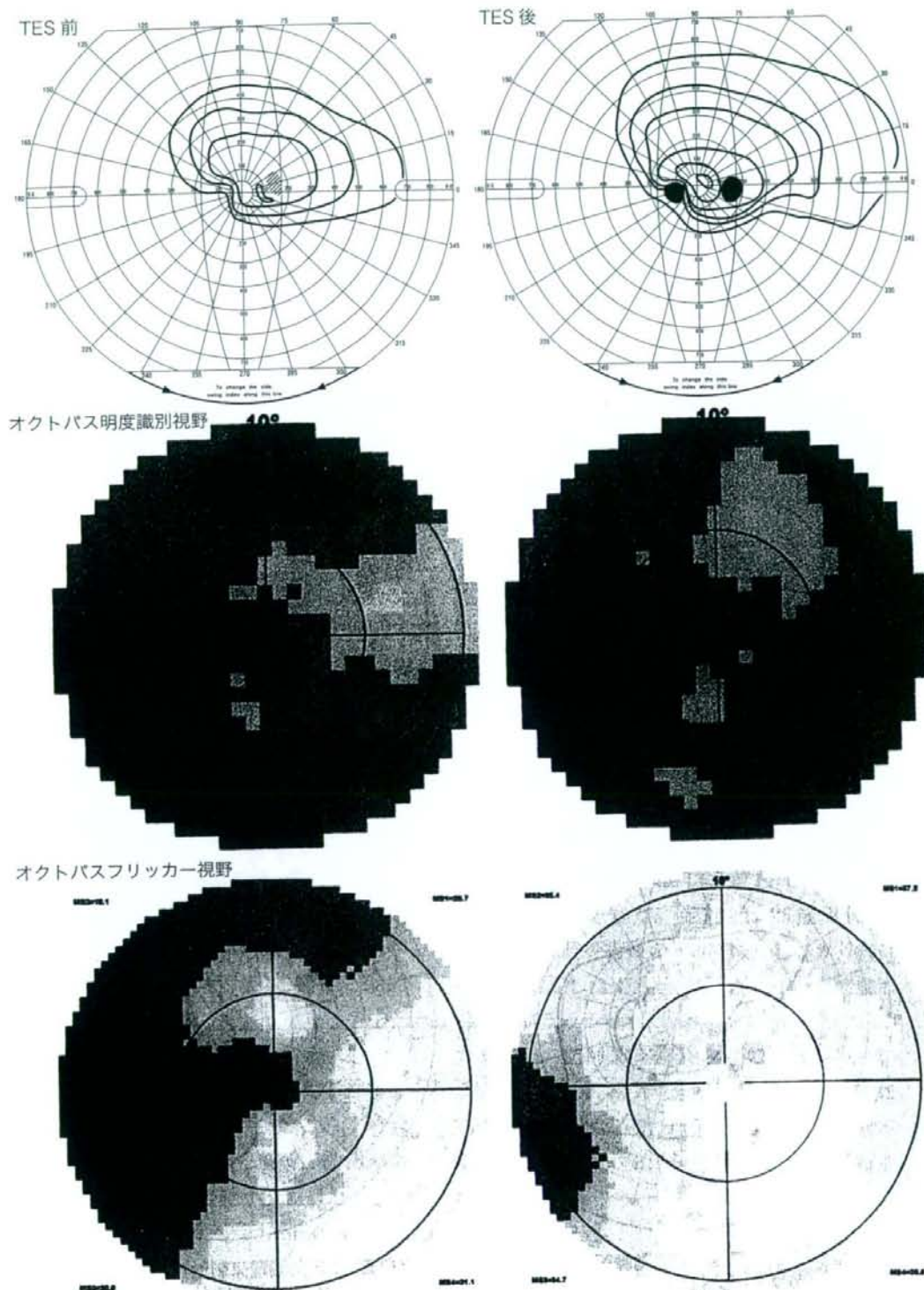
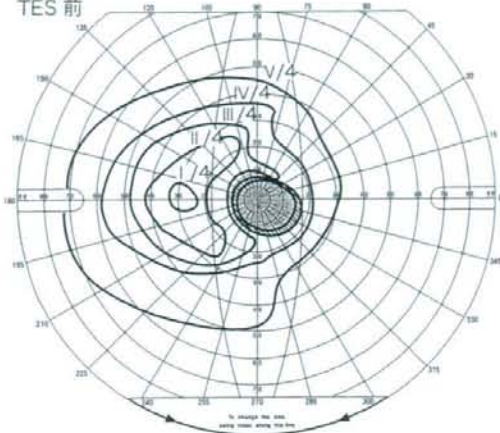


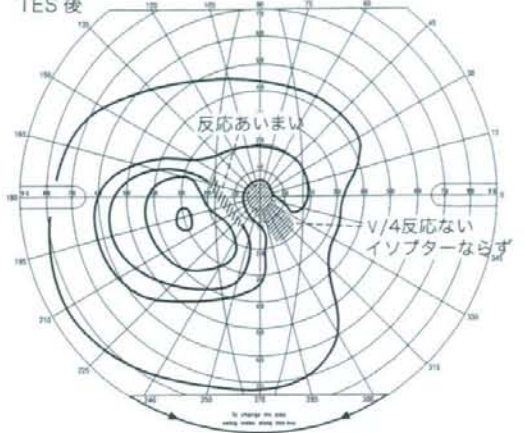
図4 網膜剝離手術後の視野障害に対する経角膜電気刺激(TES)前後の視野変化
 Octopus 301による明度識別視野：プログラムM2の治療前後のmean defect値は12.9 dB→10.8 dB、
 および、フリッカー視野：プログラムfM2の治療前後のmean defect値は16.1 Hz→3.0 Hzであった。

症例 1

TES 前

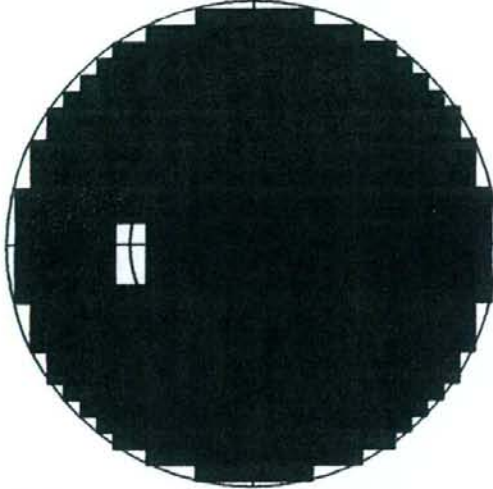


TES 後

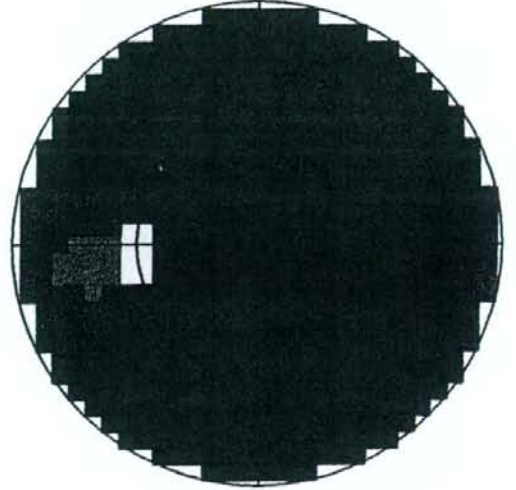


症例 2 オクトバスフリッカー視野

30°



30°



症例 3

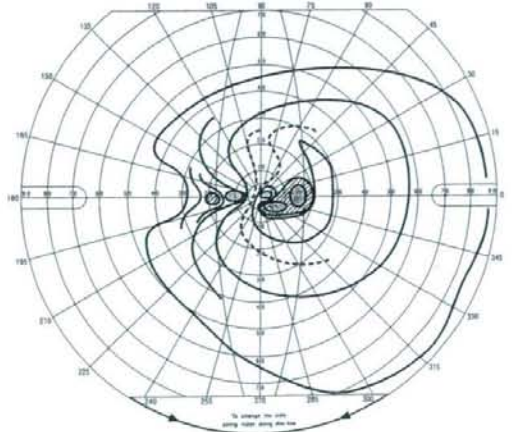
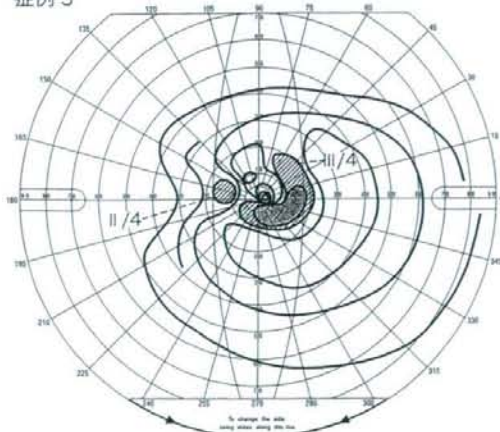


図 5 虚血性視神経症患者の視機能変化(TES：経角膜電気刺激)

症例 1, 3 ともに、中心暗点の縮小を認めた。また、症例 1 の Octopus 301 によるフリッカー視野：プログラム fG1 の治療前後の mean defect 値は 29.5 Hz→31.9 Hz であった。

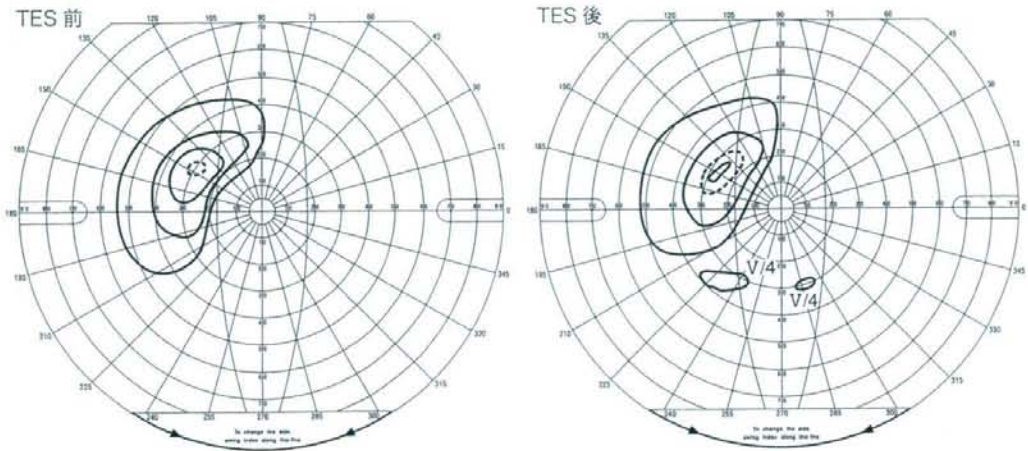
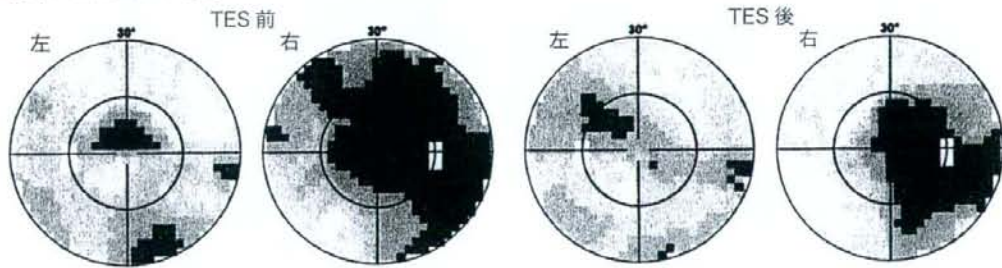


図6 外傷性視神経症患者の右眼の視野変化(TES：経角膜電気刺激)

症例1 (26歳女性, 交通事故による両眼性外傷性視神経症)は, 視力は右0.06→0.08と有意な改善を認めなかったが, 自覚所見に一致して下方視野一部にV/4イソプターが出現した。

オクトバスフリッカー視野



パターン VEP

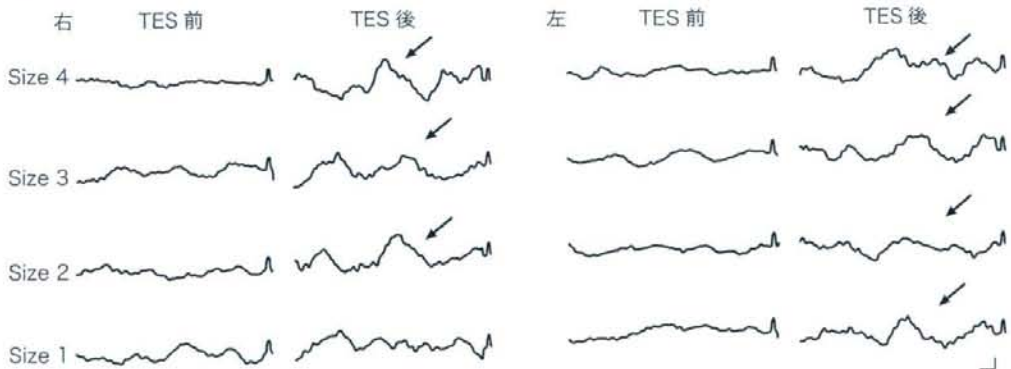


図7 視神経萎縮患者の視機能変化(TES：経角膜電気刺激)

Octopus 301によるフリッカー視野(プログラム fG1)において両眼とも暗点の縮小を認めた。治療前後の mean defect 値は右眼 19.3 Hz→13.9 Hz, および, 左眼 7.9 Hz→8.4 Hzであった。治療前に数回施行したパターン視覚誘発電位(VEP)は両眼とも noise levelであったが TES後に反応を認めた。Size 1, size 2, size 3, size 4はそれぞれ, 視覚 5, 10, 20, 40度。スケールは 20 ms, 20 μ V。

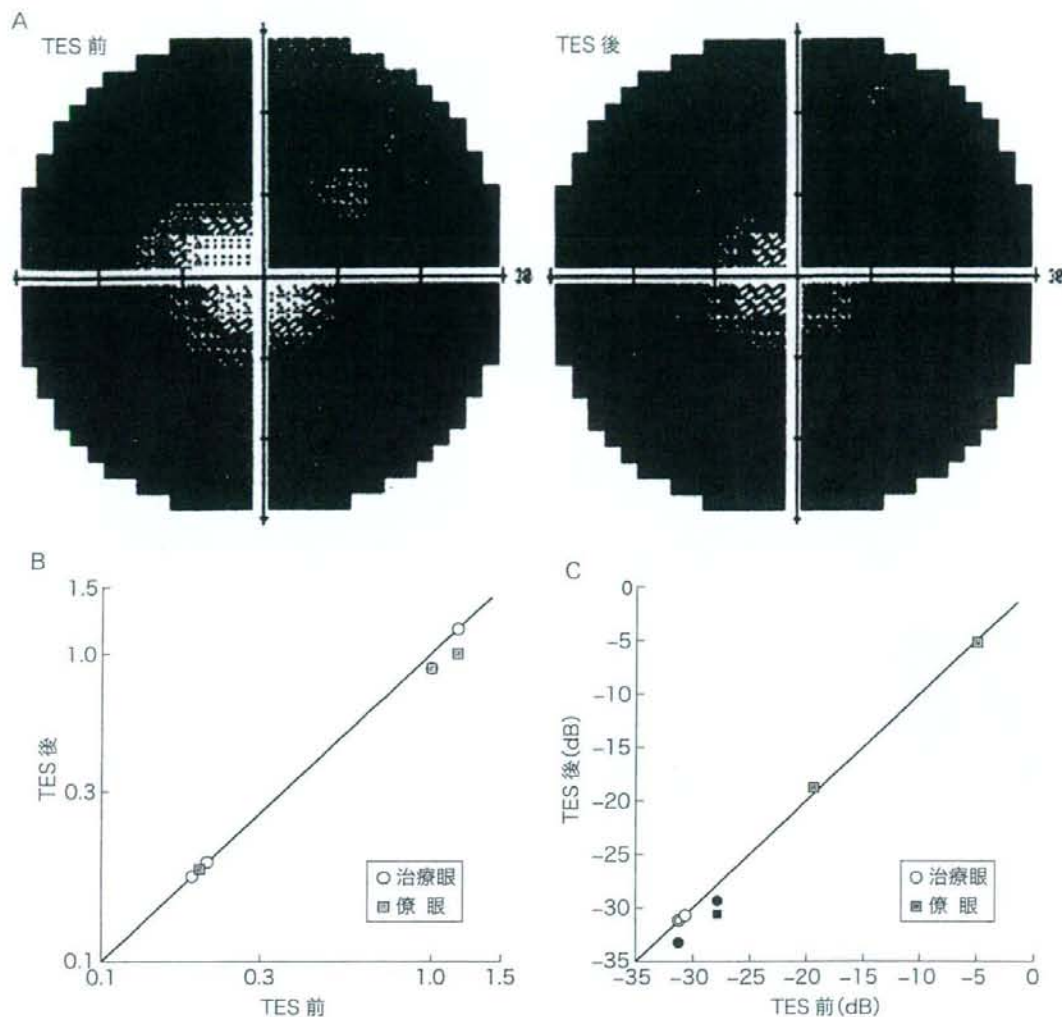


図8 緑内障患者の視機能変化(TES: 経角膜電気刺激)

A: 代表症例のハンフリー視野所見, mean deviation 値は -27.81 dB から -29.27 dB と変化した。

B: 全症例の視力変化。統計学的有意差は認めなかった。

C: 全症例のハンフリー視野における mean deviation 値の変化。統計学的有意差は認めなかった。白抜きは HFA30-2 の、塗りつぶし(●■)は HFA10-2 の MD 値, また○は僚眼が絶対緑内障で視力光覚弁(-)であった。

は右 $0.03 \rightarrow 0.04$, 左 $0.05 \rightarrow 0.1$ と左眼で改善を認め, Octopus 301 によるフリッカー視野(プログラム fG1)(図7)において暗点の縮小を認めた。またパターン VEP は両眼とも noise level であったが TES 後に反応を認めた(図7)。症例2は23歳男性で, 原因不明の視神経萎縮に対し36カ月後に TES を施行したところ視力は 0.1 から 0.3 と改善したが, GP は不変で

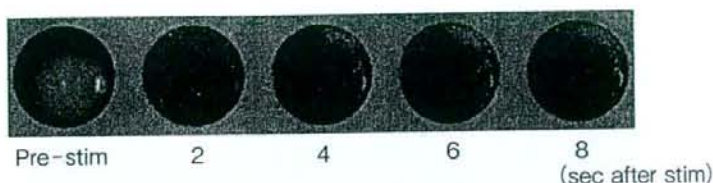
あった。VEP は行っていない。

④緑内障

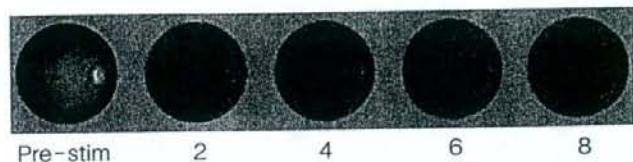
図8に代表症例の視野所見および, 全症例の視力・視野変化を示す。視力は幾何平均で治療前 0.47 (僚眼は 0.62), 治療後 0.46 (同 0.56), HFA プログラム 30-2 の mean deviation 値は, 平均で治療前 -30.20 ± 1.61 dB (僚眼は -17.36 ± 11.58 dB), 治療後 -31.10 ± 1.65 dB (同-

A

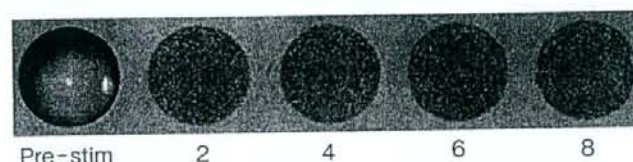
網膜電気刺激
(20 Hz, 500 μ A, 1sec)



白色フラッシュ刺激
(20 Hz, 1sec)



刺激なし



B



図9 フラッシュ刺激および網膜電気刺激による網膜内因性信号計測 (FRG)

A: フラッシュ刺激および網膜電気刺激による網膜反射率の変化。いずれも無刺激 (最下段) の場合と比較して、網膜面全体の反射率の低下 (暗くなる反応) を認めるが、その程度や分布に差を認める。

B: フラッシュ刺激および網膜電気刺激による FRG のトポグラフィー。A で示す反射率変化について、網膜の各部位ごとにコントロール (無刺激) の場合との差分を計算しカラーマッピングしたもので、白色フラッシュ刺激は特に黄斑部を中心とするピークを呈するのに対し、電気刺激では視神経乳頭部も含め、びまん性の信号増強を認めた。

18.15 \pm 12.75 dB), 組織血流量 (mean blood flow) は平均で治療前 181.73 \pm 138.33 AU (arbitrary unit, 僚眼は 528.01 \pm 284.99 AU), 治療後 289.12 \pm 180.4 AU (同 299.92 \pm 189.59 AU) で、いずれも有意差はなかった。

また全例で軽度の角膜上皮障害を認めたが、いずれも一過性であった。

② 視機能への効果

フラッシュ刺激および網膜電気刺激による暗

順応下の FRG のトポグラフィーを図 9 に示す。フラッシュ刺激では、黄斑部に FRG 信号の強いピークを認めるのに対して、電気刺激では黄斑部のピークを認めず、反応は後極部ではほぼ同様であった。また、フラッシュ刺激の場合と異なり電気刺激においては、暗順応と明順応での信号分布、信号強度、閾値等に違いがみられなかった。

III. 考 按

今回、我々はこれまでの TES 研究の結果、すなわち障害された視細胞、神経節細胞などへの機能改善効果が期待できることや、臨床上特に問題となるような重篤な副作用が起きる可能性はきわめて少ないことなどを鑑みて、種々の視神経疾患や網膜疾患に治療として試みた。TES による通電効果については、Fujikado ら¹²⁾が electrically evoked pupillary response や自覚的 phosphene の強度や閾値を用いて、また、Inomata ら¹⁵⁾が FRG による網膜内因性信号をパラメータとして人眼ないし動物眼の急性実験で、10 msec/phase, 20 Hz が最も効率がよいであろうことを示しており、我々もこのプロトコルで治療を行った。しかし問題点として、多くの疾患において他覚的な視機能の評価方法が十分確立されていないこと、特に進行性の疾患の場合、評価のエンドポイントについて有効なプロトコルが不明であることなどが明らかとなった。

軸索切断マウスの神経節細胞の生存率の増加¹¹⁾や、網膜内層から外層に向かって広がる IGF-1 の産生¹⁰⁾、そして視神経疾患の視機能改善効果¹³⁾は、本治療が神経節細胞機能増強効果を有することを示唆する。今回我々の症例でも、陈旧性の視神経萎縮をはじめ一部の視神経疾患に有効であることがわかった。また、陈旧性網膜動脈閉塞症においてはしばしば ERG 所見と視力視野などの視機能に解離がみられる¹⁹⁾が、これは循環障害に最も脆弱とされる神経節細胞の障害²⁰⁾が関与していると考えられる。部分的にでも神経節細胞機能が本治療によって改善した可能性も考えられるが、今回の症例における ERG の所見からは網膜内層機能の改善も認められ¹⁴⁾、これは TES が網膜中層を賦活し、2 次的に神経節細胞の機能を回復させた可能性もあることを示唆している。さらに

Morimoto ら²¹⁾は RCS ラットにおいて TES が視細胞の変性を遅らせる効果があることを示した。

FRG の TES 後の変化は¹⁵⁾、フラッシュ刺激によるそれと異なり順応状態の影響を受けないなど信号の発生部位が視細胞より内層にあることを示唆しているが、視神経乳頭部にも反応を認めた。現在、脈絡膜循環への影響を検索中である。また、FRG による網膜内因性信号をパラメータとした後極部網膜の神経活動のマッピングにより、DTL 電極²²⁾による電気刺激によって後極部網膜が効率よく均一に刺激されていることが示されている¹⁵⁾。

Miyake ら²³⁾はラットの視神経障害モデルを用い、障害直後に行った TES の治療効果を VEP で示し、voltage 依存性の Ca^{2+} チャンネルや *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体の賦活を介した奏功機序を推察している。今回はすべて陈旧性の症例であったが、今後、急性期の TON や ION に対する治療効果も検討の余地があると思われる。

また、今回我々はメイヨー社製の双極型コンタクトレンズを用いたが、Burian-Allen 型コンタクトレンズを用いる方法¹³⁾や、閾電極を外背部後方²⁴⁾や同側の手根部¹⁵⁾などにおいて DTL 電極²²⁾を用いる方法も報告されている。我々も、自覚的 phosphene の強度や閾値、網膜内因性信号などの結果から(未発表データ)、双極型コンタクトレンズと比較して DTL 電極による網膜電流刺激のほうが閾値が低いこと、比較的偏在なく網膜全体を刺激できることを確認しており、角結膜表層に対する刺激や障害、また、装用感なども考慮したうえでこれら電極の開発もまたれる。

TES の臨床応用はまだ始まったばかりである。網膜の作用部位、その奏功機序、そして、Fujikado らの症例¹³⁾や我々の一部の症例で認められた視機能改善は、神経細胞の再生なのか

賦活なのかその両者なのかなど、今後明らかにすべき疑問や課題がたくさんあり、再生にかかわるサイトカインや分子細胞レベルの動態などの基礎的な研究や、多施設共同研究などのさらなる臨床研究がまたれるところである。

謝 辞

本研究の遂行に当たり、ご指導ご助言をいただいた以下の方々に感謝いたします。森本 壮(住友病院眼科)、不二門 尚(大阪大学大学院感覚機能形成学講座)、竹内智一、月花 環、神崎賢一(東京慈恵会医科大学眼科学講座)、鈴木浩太郎、井上 真、明尾 潔、佐賀正道、大竹雄一郎、結城賢也、坪田一男(慶應義塾大学医学部眼科学講座)、湯沢美都子(日本大学医学部眼科学講座)、工藤英貴、長坂英一郎、吉川真男(有限会社メイヨー)(敬称略)。

Summary

Purpose : An electrical retinal stimulation is known to evoke subjective visual sensation called 'phosphene' and cortical potentials which can be objectively recorded. It was, recently, reported that transcorneal electrical stimulation (TES) has neuroprotective effect by means of the activation of retinal IGF-1 system and thereafter the possibility of its clinical application on optic neuropathy. We performed TES on 30 eyes of 27 patients with several diseases of retina or optic nerve and evaluated the therapeutic effect.

Methods : TES was done on retinitis pigmentosa, retinal artery occlusion, ischemic optic neuropathy, traumatic optic neuropathy, glaucoma, etc. Before and after TES, visual acuity, visual field testings, and electrophysiology, etc. were examined.

Results : These parameters demonstrated improvement in 20-30% cases.

Conclusions : The study revealed the difficulty in evaluating the therapeutic effect on

the diseases most of which are progressive and the functional improvement of neural cells which are thought never to regenerate, therefore requesting a longitudinal evaluation with much longer periods. Since there are some cases on which TES is effective, further clinical and basic studies on TES are waited.

文 献

- 1) Potts AM, Inoue J, Buffum D : The electrically evoked response of the visual system (EER). *Invest Ophthalmol* 7 : 269-278, 1968
- 2) 三宅養三, 柳田和夫, 矢ヶ崎克哉 : EER (electrically evoked response) の臨床応用。(1) 正常者の EER の解析. *日眼会誌* 84 : 354-360, 1980
- 3) 三宅養三, 柳田和夫, 矢ヶ崎克哉 : EER (electrically evoked response) の臨床応用。(2) 杆体系, 錐体系視路障害疾患の EER. *日眼会誌* 84 : 502-509, 1980
- 4) 三宅養三, 柳田和夫, 矢ヶ崎克哉 : EER (electrically evoked response) の臨床応用。(3) 網膜中心動脈閉塞症の EER 分析. *日眼会誌* 84 : 587-593, 1980
- 5) 三宅養三, 柳田和夫, 矢ヶ崎克哉 : EER (electrically evoked response) の臨床応用。(4) 視神経疾患の EER. *日眼会誌* 84 : 2047-2052, 1980
- 6) Shimazu K, Miyake Y, Watanabe S : Retinal ganglion cell response properties in the transcorneal electrically evoked response of the visual system. *Vision Res* 39 : 2251-2260, 1999
- 7) Zrenner E : Will retinal implants restore vision? *Science* 295 : 1022-1025, 2002
- 8) Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H et al : Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243 : 169-174, 2005
- 9) Chow AY, Chow VY, Packo KH et al : The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122 : 460-469, 2004
- 10) Morimoto T, Miyoshi T, Matsuda S et al : Transcorneal electrical stimulation rescues

- axotomized retinal ganglion cells by activating endogenous retinal IGF-1 system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 2147-2155, 2005
- 11) Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T et al : Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells in vivo. *Neuroreport* 13 : 227-230, 2002
 - 12) Fujikado T, Morimoto T, Kanda H et al : Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1411-1419, 2007
 - 13) Fujikado T, Morimoto T, Matsushita K et al : Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 266-273, 2006
 - 14) Inomata K, Shinoda K, Ohde H et al : Transcorneal electrical stimulation of retina to treat longstanding retinal artery occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 : 1773-1780, 2007
 - 15) Inomata K, Tsunoda K, Hanazono G et al : Distribution of retinal responses evoked by transscleral electrical stimulation detected by intrinsic signal imaging in macaque monkeys. *Investigative Ophthalmol Vis Sci* 49 : 2193-2200, 2008
 - 16) Tsunoda K, Oguchi Y, Hanazono G et al : Mapping cone- and rod-induced retinal responsiveness in macaque retina by optical imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 3820-3826, 2004
 - 17) 角田和繁 : 網膜における内因性信号計測 (解説). *脳* 21 9 : 88-92, 2006
 - 18) Tsunoda K, Yamane Y, Nishizaki M et al : Complex objects are represented in macaque inferotemporal cortex by the combination of feature columns. *Nat Neurosci* 4 : 832-838, 2001
 - 19) Miyake Y : Focal macular ERGs. In : Miyake Y ed : *Electrodiagnosis of Retinal Diseases*. 20-32, Springer-Verlag Tokyo, 2005
 - 20) Zhang Y, Cho CH, Atchaneeyasakul LO et al : Activation of the mitochondrial apoptotic pathway in a rat model of central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 2133-2139, 2005
 - 21) Morimoto T, Fujikado T, Choi JS et al : Transcorneal electrical stimulation promotes the survival of photoreceptors and preserves retinal function in royal college of surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 4725-4732, 2007
 - 22) Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA : Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 : 988-991, 1979
 - 23) Miyake K, Yoshida M, Inoue Y : Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on the acute phase of optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 2356-2361, 2007
 - 24) Gekeler F, Messias A, Ottinger M et al : Phosphenes electrically evoked with DTL electrodes : a study in patients with retinitis pigmentosa, glaucoma, and homonymous visual field loss and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 4966-4974, 2006

*

*

喫煙と眼

KEY WORDS

- 喫煙
- 眼疾患
- 眼表面疾患
- 白内障
- 加齢黄斑変性症

はじめに

煙草と健康については、喫煙と内科、外科疾患との関連についての研究や啓蒙は歴史もあり、喫煙者で癌、心臓病、脳卒中、肺気腫、喘息などの罹患率や死亡率などが高いことはよく知られている。身近な例でも、煙草を吸う夫をもつ妻が肺癌で死亡する割合は、夫が煙草を吸わない場合に比べて1.6~2.1倍も高く、また、母親の喫煙で子供が肺炎や喘息などの呼吸器の病気を起こしやすくなる。しかし、喫煙により発症のリスクが増大すると考えられる喫煙関連疾患にはその他にも、口腔癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、胃潰瘍など多くの疾患があり、さらには、喫煙はここで紹介する重篤な視機能障害に至る眼疾患にも関連していることはあまり知られていない。

煙草には4,000以上の物質が含まれ、40以上にのぼる発癌物質を含め、このうち200以上に人体に有毒な作用があるといわれている。特に有名なものが

大分大学眼科学教室 篠田 啓

タール、ニコチン、一酸化炭素、窒素酸化物などであり、これらは主に虚血や酸化を介して急性または慢性に眼組織にも毒性を有する。これまでいくつかの疫学調査によって喫煙と眼疾患の関連が報告され、喫煙がリスクファクターである眼疾患の数も増加している。このなかには虚血性網膜疾患、煙草・アルコール性弱視、甲状腺眼症、角膜移植術後の拒絶反応、母親の喫煙による子供の内斜視や外斜視などがあるが、ここでは主に有病率の高い白内障、重篤な視機能障害の主要原因の1つである加齢黄斑変性症(AMD)と喫煙の関連、そして近年注目されている煙草の眼表面への影響について概説する。

I. 喫煙と白内障

多くの疫学調査¹⁾²⁾が、喫煙は白内障、特に核白内障発症(図1)の強い危険因子(危険度は約3倍)であると報告している。混濁部位による種類別には核白内障の他に、後囊下白内障とは弱い関

連があるが、皮質白内障との関連は明らかではない²¹⁾⁴⁵⁾。代表的な疫学研究であるBlue Mountain Eye Study²⁾では、シガレットよりパイプのほうが核白内障との関連が高いとしている。さらに、用量依存的に発症率が高まる、禁煙によってリスクが下がるなどのデータもある。ある報告では禁煙期間が10年以上のほうが10年以内よりも白内障有病率が低く、よって喫煙による水晶体障害はある程度可逆的かもしれない³⁾。発症機序として煙草が含有する重金属(カドミウム、鉛、銅)の集積によるレンズへの直接の毒性⁴⁾、内因性抗酸化物質の低下⁴⁾、酸化ストレスに対する防御能の低下⁴⁾、などが考えられている。

II. 喫煙と加齢黄斑変性症

AMDは加齢に伴い網膜黄斑部に異常を生じ、網膜色素上皮細胞や視細胞が障害される疾患で、欧米での社会的失明原因の主因となっており、わが国でも近年増加傾向にある。2005年の厚生労働省の調査ではわが国の視覚障害の原因の第4位(9.1%)となっている。AMDは萎縮型と滲出型に大別され、萎縮型では網膜が徐々に変性し、進行すると黄斑に地図状萎縮(geographic atrophy; GA)が形成される。一方滲出型では脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization; CNV)が発生し、網膜下に滲出や出血病巣を生じる(図2)。

既知の危険因子として、加齢、高血圧、動脈硬化、紫外線、血清ビタミン低値、亜鉛不足、遠視、虹彩低色素、皮膚弾性線維変性、中心性漿液性網脈絡膜症の既往、特定の遺伝子多型などが報告されているが、なかでも人種を

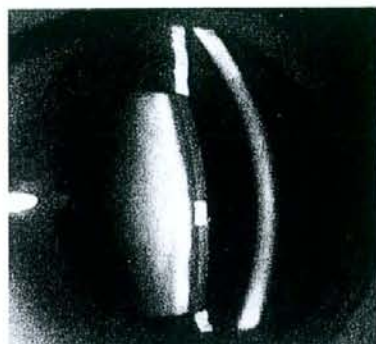


図1. 核白内障の細隙灯顕微鏡写真
向かって右斜め前方から細隙光を照射し眼組織からの反射ないし組織中の透過光を観察している。虹彩(上下にみられる直線)の後方、すなわち瞳孔縁に水晶体が観察され、茶褐色の混濁を生じており、核硬化が明瞭である。

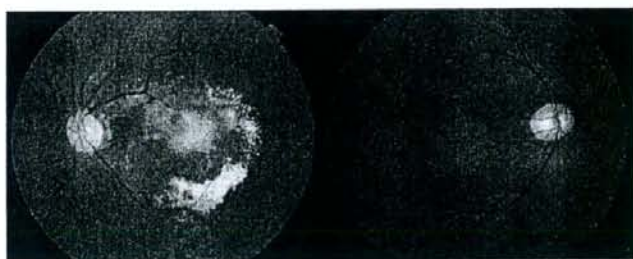


図2. 加齢黄斑変性症の眼底写真
左: 萎縮型加齢黄斑変性(左眼): 黄斑部に類円形の境界明瞭な萎縮病巣を認める。
右: 滲出型加齢黄斑変性(右眼): 視神経乳頭の耳側に網膜下出血、黄斑部に直径約2.5乳頭径大の扁平な網膜剝離を認め、この中央には網膜下に灰白色の約1乳頭径大の新生血管膜と、耳側辺縁に白色の網膜下滲出斑を認める。

越えて共通しているのは加齢と喫煙¹⁾⁷⁾⁸⁾である。

わが国の大規模な疫学研究である久山町研究⁹⁾では、加齢、男性、喫煙がAMDの危険因子であると報告され、また世界の代表的な疫学研究であるBeaver Dam Eye Study¹⁰⁾¹¹⁾、Rotterdam Study¹²⁾、Blue Mountain Eye Study¹³⁾では、喫煙者と非喫煙者の間で約3倍の危険性(オッズ比)があるとされている。

また禁煙者(以前は喫煙者)におけるAMDの発症のリスクは非喫煙者(全く喫煙歴のない人)に比べると高いものの、喫煙者(現在も喫煙中)に比べると有意に低い。

煙草の量も危険性に関係するといわれ、1日1箱(20本)1年を1単位とすると、10単位以上の人には未喫煙の人に比べCNV発症の危険性は約1.5倍、GA発症は約1.8倍、40単位以上では非喫煙

者と比べCNV発症の危険性は約2.5倍、GA発症は3倍以上という調査結果がある。また、受動喫煙でも約1.9倍の危険性が報告されている。煙草をやめた場合でも、20年までは発症の危険性は(報告によっては3~8倍)高い。また、近年注目されているAMDの遺伝的背景と喫煙について、ある補体因子(complement factor H)の遺伝子多型をもつ喫煙者とはたない非喫煙者に比べて、末期のAMD罹患の危険性がきわめて高い(30倍以上)と報告された¹⁴⁾。

これらの機序については酸化ストレスをはじめ、①黄斑色素濃度を減少させる¹⁵⁾、②血清中のニコチンなどにより網膜内のフォスホオリパーゼA2が活性化され、炎症のメディエーターであるプロスタグランジンやロイコトリエンなどの前駆物質であるアラキドン酸の生成を促進する¹⁶⁾、③タールに多く含まれるハイドロキノンの関与¹⁷⁾、④マクロファージの活性化¹⁸⁾などがあ

る。治療は、CNVすなわち滲出型AMDに対しては、光線力学療法、ステロイド局所投与、抗VEGF(vascular endothelial growth factor:血管内皮増殖因子)薬など近年めざましく開発が進んでいるが、その効果は中心視力にかかわる黄斑部障害の程度により限界がある。一方、萎縮型AMDに対する有効な治療法はいまだなく、早期診断や予防医学的アプローチなどが非常に重要性を増している。喫煙による発症や病態修飾の機序の解明が新しい治療法ないし予防法の開発につながる可能性もあり、期待される。

Ⅲ. 煙草の眼表面への影響

煙草の煙には、喫煙者が吸ういわゆる「主流煙(酸性)」と、点火部から発生する「副流煙(アルカリ性)」の2種類があり、受動喫煙者はこの両方にさらされる。タール、ニコチン、一酸化炭素、窒素酸化物などは主流煙よりも副流煙により多く含まれており粘膜刺激症状を起こす。受動喫煙者の訴えは眼の刺激症状が最も多く、次いで咳、鼻の刺激症状、頭痛と続く。眼表面は体のなかで最も外界にさらされる粘膜であり、空中を浮遊する煙草由来の化学物質やガスなどに敏感である。これらにより、結膜充血、過度の涙流が生じ、また結膜の神経終末を刺激して、チクチクさすような痛み、焼け付くような痛みなどの強い不快感を生じる。涙液中のニューロトロピン(神経栄養因子)の減少も報告されている¹⁹⁾。

暴露が長期間に及ぶと粘膜上皮の癌化(上皮内新生物)を生じることもある。ある研究では、職場における煙草の煙による一酸化炭素、窒素酸化物などが室内の浮遊粉塵に占める割合は、30~70%に達し、働いている人の25~40%が煙草による不快感を訴えており、眼の刺激症状の訴えは1/4に及んでいた²⁰⁾。

一方、喫煙者においても熱感、刺激感、異物感、乾燥感などの眼表面の症状を有することが報告されており、これらは半数以上で喫煙後に増強した²¹⁾。また、長期間の喫煙による眼表面環境の変化も近年研究が相次いでいる。非喫煙者に対比喫煙者では、涙液層破壊時間の短縮^{22)~24)}、涙液蒸発率の増加²¹⁾、涙液の基礎分泌量低下²⁵⁾、涙液のリゾチームの低下²⁴⁾、涙液の脂質層の不整

や広がる速度の低下²²⁾、脂質層の起源である結膜杯細胞の減少²¹⁾、結膜組織内の好中球の増加²¹⁾、角膜^{22)~24)}結膜知覚低下²²⁾などが報告され、喫煙による酸化ストレスを介した機序が探求されている。

Ⅳ. 煙草とその他の眼疾患

1. 糖尿病網膜症²⁶⁾

喫煙と糖尿病網膜症の正の相関を示すデータは多く、30年以上前から喫煙が糖尿病網膜症の増悪因子である²⁶⁾、喫煙量の多い人に増殖糖尿病網膜症が多い²⁶⁾。また喫煙はインスリン抵抗性を高める²⁷⁾、HbA_{1c}を上昇させる²⁸⁾、網膜血流のautoregulationを障害する²⁹⁾がある。しかし他方、前向き研究も含め大多数例の調査で有意な相関を認めないという報告^{30)~31)}も相次ぎ、現在は結論が出ていない。喫煙者の平均寿命が短く、したがって疫学調査では増殖糖尿病網膜症にまで至る例が低く見積もられているのかもしれない。

2. 緑内障³²⁾

開放隅角緑内障や高眼圧症について、喫煙が疾患の危険因子であるという報告と関連性はないという報告があり、現時点では関連性は明らかではない。

3. その他

両親のいずれかが喫煙者の場合、子供の屈折異常³³⁾は遠視が多い。喫煙は網膜静脈閉塞症³⁴⁾の危険因子である。眼サルコイドーシス³⁵⁾について、煙草産業に従事する女性はその発症率が高く、煙草に含まれる塵が何らかの免疫反応に関与している可能性がある。

おわりに

政府は2004年にたばこ対策関係省庁連絡会議を設置し、関係省庁の密接な連携の下にたばこ対策を促進するとうたい、公共交通機関の受動喫煙防止対策、喫煙防止教育など、種々の取り組みを推進している。特に受動喫煙に関しては日本では、1990年代になって職場における分煙が始まり、2002年には、国民の健康維持と現代病予防を目的として制定された健康増進法のなかで、受動喫煙を防止するための取り組みについて述べられ、この頃より一般オフィスでも明確な分煙化が進められるようになった。最近では禁煙治療に対する保険適用、成人識別自動販売機導入がなされ、喫煙者、非喫煙者のお互いの理解のうえに、喫煙、禁煙に対する社会的意識が向上している。

英国で16~18歳を対象に行われた調査²⁰⁾では、喫煙が強い危険因子となっている疾患として認識されていた割合は、脳卒中15%、心疾患27%、肺癌81%、そして盲5%であった。そして、これに疊を加えた5つの疾患に対して感じる恐怖を1~5点でスコア化した場合、肺癌3.4、脳卒中2.4、心疾患2.3、疊1.2に対し、盲は4.2と有意に高くランクされた。さらに、初期症状が現れたら喫煙をやめると答えた割合は盲が90%で、他の疾患の脳卒中80%、心疾患80%、肺癌78%に比べて有意に高かった。これは限られた母集団である1調査の結果にすぎないが、喫煙が眼に及ぼす影響に関する認知度の低さと、ひとたび認識した際に禁煙しようとする意識の高さを考えると、煙草と眼疾患という観点からの禁煙の啓蒙も非常に効果的であると思われる。煙草による眼組

織・眼疾患への影響はまだ多くあると考えられ、また、副流煙による眼表面への影響も近年わかってきた。今後は疫学調査のデータをふまえ、眼疾患との関わりにおける機序の解明、さらには病態や新しい治療のきっかけとなる研究が待たれる。

文 献

- 1) Solberg Y, Rosner M, Belkin M : The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 42 : 535-547, 1998
- 2) Cumming RG, Mitchell P : Alcohol, smoking, and cataracts : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 115 : 1296-1303, 1997
- 3) West S, Munoz B, Emmett EA, et al : Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 107 : 1166-1169, 1989
- 4) Kelly SP, Thornton J, Edwards R, et al : Smoking and cataract : review of causal association. *J Cataract Refract Surg* 31 : 2395-2404, 2005
- 5) Klein BE, Klein R, Linton KL, et al : Cigarette smoking and lens opacities : the Beaver Dam Eye Study. *Am J Prev Med* 9 : 27-30, 1993
- 6) Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, et al : Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. *Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Ophthalmology* 101 : 1536-1547, 1994
- 7) de Jong PT : Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1474-1485, 2006
- 8) Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al : Smoking and age-related macular degeneration : a review of association. *Eye* 19 : 935-944, 2005
- 9) Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, et al : The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population : the Hisayama study. *Invest Ophthalmol*

Vis Sci 46 : 1907-1910, 2005

- 10) Smith W, Assink J, Klein R, et al : Risk factors for age-related macular degeneration : Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108 : 697-704, 2001
- 11) Klein R, Klein BE, Linton KL, et al : The Beaver Dam Eye Study : the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 137 : 190-200, 1993
- 12) Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et al : Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 114 : 1193-1196, 1996
- 13) Smith W, Mitchell P, Leeder SR : Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 114 : 1518-1523, 1996
- 14) Despret DD, Klaver CC, Witteman JC, et al : Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 296 : 301-309, 2006
- 15) Hammond BR Jr., Wooten BR, Snodderly DM : Cigarette smoking and retinal carotenoids : implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 36 : 3003-3009, 1996
- 16) Sastry BV, Hemontolor ME : Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function. *J Ocul Pharmacol Ther* 14 : 447-458, 1998
- 17) Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Catanuto P, et al : Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 729-737, 2006
- 18) McGeer PL, McGeer EG : Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1035 : 104-116, 2004
- 19) Kimata H : Passive smoking elevates neurotrophin levels in tears. *Hum Exp Toxicol* 23 : 215-217, 2004
- 20) Weber A : Annoyance and irritation by passive smoking. *Prev Med* 13 : 618-625, 1984
- 21) Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al :

- Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye* 22 : 961-968, 2008
- 22) Altinors DD, Akca S, Akova YA, et al : Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 141 : 1016-1021, 2006
- 23) Yoon KC, Song BY, Seo MS : Effects of smoking on tear film and ocular surface. *Korean J Ophthalmol* 19 : 18-22, 2005
- 24) Satici A, Bitiren M, Ozardali I, et al : The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics : a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 81 : 583-587, 2003
- 25) 小川憲治 : 喫煙と網膜症. *眼科プラクティス* 7 : 149, 2006
- 26) Paetkau ME : Diabetic retinopathy and smoking. *Lancet* 18 : 1098-1099, 1978
- 27) Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al : Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339 : 1128-1130, 1992
- 28) Nilsson PM, Lind L, Pollare T, et al : Increased level of hemoglobin A_{1c}, but not impaired insulin sensitivity, found in hypertensive and normotensive smokers. *Metabolism* 44 : 557-561, 1995
- 29) Morgado PB, Chen HC, Patel V, et al : The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 101 : 1220-1226, 1994
- 30) Moss SE, Klein R, Klein BE : Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103 : 1438-1442, 1996
- 31) Segato T, Midena E, Grigoletto F, et al : The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of north east Italy. Veneto Group for Diabetic Retinopathy. *Diabet Med* 8 : S11-16, 1991
- 32) Stone RA, Wilson LB, Ying GS, et al : Associations between childhood refraction and parental smoking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 4277-4287, 2006
- 33) Klein R, Klein BE, Moss S : The epidemiology of retinal vein occlusion : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98 : 133-141, 2000
- 34) Merritt JC, Ballard DJ, Checkoway H, et al : Ocular sarcoidosis. A case-control study among black patients. *Ann N Y Acad Sci* 465 : 619-624, 1986
- 35) Moradi P, Thornton J, Edwards R, et al : Teenagers' perceptions of blindness related to smoking : a novel message to a vulnerable group. *Br J Ophthalmol* 91 : 605-607, 2007



網膜疾患の長期観察とその意義

Long-term follow up of retinal disease and its implication

篠田 啓^{1*}

Kei SHINODA^{1*}

【要約】 目的：網膜疾患の長期観察について data base による論文報告の調査と自験例の呈示を行い、その意義を考察する。

方法：「long term follow up」と「retina」をキーワードとして PubMed による検索を行い既報の特徴を調査した。また、自験例から長期観察の重要性を示した3症例を呈示した。

結果：抽出された232論文において、症例数は1～500例(平均51.0例)、経過観察期間は3.5～540ヵ月(平均62.2ヵ月)で、特に治療的介入に関する報告では多くが12ヵ月以上であった。ぶどう膜炎を契機に白点が消失した眼底白点症、良性輪状環状黄斑ジストロフィーの9年後の経過、後天性網膜分離症に対する治療後の25年後の経過を報告した。

結論：網膜疾患の長期経過観察では、1年以上が目安と考えられた。経過中に疾患概念の変遷や病態解明が進む事例もあり、長期経過観察は重要である。

【キーワード】 長期観察, 眼底白点症, 良性輪状環状黄斑ジストロフィー, 後天性網膜分離症

【Abstract】 Purpose: To assess the implication of the long term follow up for retinal disease by means of survey of previous reports via data base and representative case presentation.

Methods: Previous reports extracted by a search on PubMed with the key words of 'long term follow up' and 'retina' were investigated. Three cases which were thought to suggest an importance of long term follow up were presented.

Results: In 232 reports examined, a number of cases ranged 1 to 500 (mean: 51.0) and follow up period ranged 3.5 to 500 (mean: 62.2 months). The follow up period was more than 12 months especially in most reports on the evaluation of therapeutic intervention. We present a case of fundus albipunctatus in which puncta disappeared after uveitis, a case of benign concentric annular macular dystrophy which had been observed for nine years, and a case of acquired retinoschisis which had been observed for 25 years after surgery.

Conclusion: A rule-of-thumb period for long term follow up on retinal disease was thought to be more than 12 months. Long term follow up might change clinical disease concept or disclose pathogenesis, suggesting one of the implications of it.

【Keywords】 Long term follow up, Fundus albipunctatus, Benign concentric annular macular dystrophy, Acquired retinoschisis

緒言

網膜視神経疾患を長期に観察することによって得られる重要な情報には、疾患そのものの予後と治療介入による効果がある。前者には、潜在性疾患ではその証明、進

1 大分大学医学部眼科学教室 Department of Ophthalmology, Oita University Faculty of Medicine

*別刷請求先: 879-5593 大分県由布市後関町医大ヶ丘1-1 大分大学医学部眼科学教室 篠田 啓

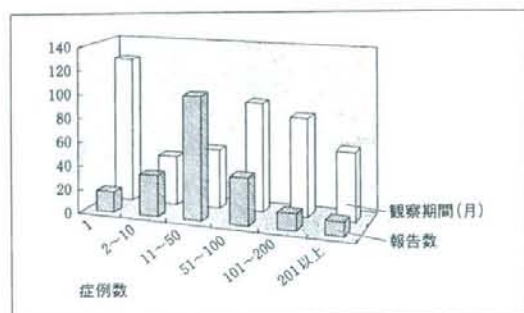


図1 「retina」「long term follow up」をキーワードとしたdata base検索で抽出された報告の症例数に応じた経過観察期間と報告数の分布。1例の症例報告では平均経過観察期間が125.9ヵ月と非常に長い傾向があった。縦軸は報告数(斜線)および平均経過観察期間(月数、白)、横軸は各報告における対象の症例数。

行性疾患では進行の程度、急性疾患では合併症を含む二次的变化や再発頻度などがある。また、後者は、近年の手術薬物治療のめざましい進歩を背景として、多くの網膜視神経疾患に対する治療的介入の効果の評価としての長期経過が多く報告されている。ここでは「長期経過観察」として報告されている網膜疾患について文献検索情報をベースに調査した。また、本邦において長期観察の重要性を示した具体的な3疾患を取り上げレビューした。

対象および方法

「long term follow up」と「retina」をキーワードとしてPubMedによる検索を行い、抽出された文献の要約から得られた情報を基に、対象疾患、症例数、経過観察期間、治療的介入の有無および内容等についてこれらの報告の特徴を調べた。

また、病態、遺伝子変異との関連、疾患の予後などの極めて重要な情報が長期観察によって解明された以下の疾患について、症例の提示と併せてレビューした。①従来潜在性疾患に分類されていた眼底白点症。②筆者が第46回視覚電気生理学学会で発表した良性輪状環状黄斑ジストロフィーが疑われた症例の9年後の経過。③広範囲の後天性網膜分離症に対する強膜バックリング手術治療後の25年後の経過。

結果

PubMedによる検索で抽出された論文523のうち、英

表1a 網膜疾患の長期経過観察報告の特徴

治療的介入	例数	平均(例)	期間(月数)	平均(月数)
手術	1~500	59	3.5~351.5	53.1
レーザー	1~323	54.5	12~180	44.5
薬	1~81	28.8	6~84	22.2
放射線	1~231	59.3	13.5~540	131.8
経過観察	1~423	36.1	7.4~192	87.7

表1b 網膜疾患の長期経過観察報告(無作為化比較試験)の特徴

治療的介入	例数	平均(例)	期間(月数)	平均(月数)
手術	14~339	91.7	6~60	25.7
レーザー	12~323	87.7	12~132	36.8
薬	20	6	6	6
放射線	23~101	65.7	12~24	16.5
経過観察	36~72	54	36~64.8	50.4

語または日本語以外で書かれたもの69、網膜疾患以外について書かれたもの73、動物を対象としたもの45、およびその他、要約がないものあっても経過観察期間が不明なもの104を除いた232論文について以下のことがわかった。

疾患の内訳は裂孔原性網膜剥離31、加齢黄斑変性症29、加齢黄斑変性症以外の脈絡膜新生血管24、糖尿病網膜症17、ぶどう膜腫瘍7、未熟児網膜症、眼外傷(網膜障害を認めるもの)各6、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑上膜、中心性漿液性網膜脈膜症各5、その他92であった。症例数は1~500例(平均51.0例)、経過観察期間は、複数例報告ではその平均経過観察期間としたところ、3.5~540ヵ月(平均62.2ヵ月)で、図1のような分布を示しており、特に1例の症例報告では経過観察期間が平均で125.9ヵ月と非常に長い傾向があった。治療的介入に関しては、経過観察のみの報告が54、手術が80、レーザー治療が38、インターフェロン内服や抗血管新生薬の眼内注入などが14、放射線治療が12で、それぞれの報告の症例数、経過観察期間は表1aのようであり、多くは12ヵ月以上であった。また、無作為化比較試験 randomized controlled trial (RCT)の全41報告中、可能なものについて同調査を行ったところ、疾患の内訳は加齢黄斑変性症8、加齢黄斑変性症以外の脈絡膜新生血管2、糖尿病網膜症5、裂孔原性網膜剥離3、その他6であった。症例数は12~339例(平均80.0例)、経過観察期間は、6ヵ月~132ヵ月(平均31.1ヵ月)で、治療的介入別の特徴は表1bのようであった。

次に網膜疾患の長期経過観察例について述べる。

1. 眼底白点症 fundus albipunctatus

本疾患は先天停性夜盲の1病型で、検眼鏡的には後極部以外にみられる多数の小白点を特徴とし、一般に視力・視野は正常で、暗順応障害、網膜電図(ERG)で杆体機能の低下が特徴である¹²⁾。常染色体劣性遺伝で、原因遺伝子はRDH5であり³⁻⁶⁾、ロドプシンサイクル中の重要な酵素をコードすることから杆体機能の低下が説明されている^{2,3,7)}。しかし、1992年に詳細な観察によりMiyakeらが約1/3の症例で進行性の錐体機能の低下を示す症例が含まれていることを報告し⁸⁾、その後RDH5でコードされる酵素は錐体のvisual cycleでも重要な役割を担っていることがわかった^{2,9)}。さらに合併例では高齢になると白点は目立たなくなるため、加齢と共にほとんど消失してしまう例では黄斑変性のみが顕著となり、もはや眼底白点症と診断するのは極めて困難となる。

症例¹⁰⁾は50歳女性で、1999年9月27日左眼瞼腫脹で分医科大学病院眼科を受診した。両親がいとこ婚、祖父母が兄弟であった。矯正視力は両眼とも1.2で、眼瞼腫脹は点眼にて改善したが、両眼底に散在する小白点を認めた(図2)。遺伝子検索でRDH5遺伝子変異(Leu-310GluVal)が同定され本疾患と診断された。2ヵ月後に右飛蚊症が出現し、視力はVd=(0.4)と低下した。前眼部は白色角膜裏面沈着物を伴う軽度の炎症を、また軽度の硝子体混濁および、網膜血管炎を認めた。血中HTLV-1抗体高値以外他のぶどう膜炎を示唆する所見はなく、HTLV-1関連性ぶどう膜炎と診断したが、硝子体混濁および網膜血管炎は自然軽快した。視力もVd=(1.2)と改善したが、右眼のみ眼底の白点が消失した。図2に示すように発作1年後のISCEVプロトコルに準拠した網膜電図(ERG)は左右差を認めなかった。

2. 良性輪状環状黄斑ジストロフィー benign concentric annular macular dystrophy (BCAMD) が疑われた症例

本疾患はbull's eye様の眼底所見を呈し、視力障害が軽度で、錐体ジストロフィーとは異なる常染色体優性遺伝疾患として、1974年にDeutmanにより報告された¹¹⁾。その後も報告数は多くはないが¹²⁻¹⁵⁾、van Lith-Verhoevenら¹⁶⁾により、遺伝子変異が報告され、診断および病態解明が待たれている。

症例は70歳男性で、1998年2月19日(60歳時)左視力障害で慶應義塾大学病院眼科を受診した。薬剤使用歴、家族歴はなく、矯正視力は両眼とも1.0で、両眼黄斑部に正常な中心窩周囲に輪状の網膜色素上皮(RPE)の萎縮を認め、蛍光眼底造影検査では輪状病巣部に一致して早

期に透過蛍光と後期に組織染を認めた。脈絡膜背景蛍光は正常であった(図3)。ISCEVプロトコルに準拠したERGでは、錐体系、杆体系ともに軽度の障害を認めた¹⁷⁾。2007年には視力はVd=(0.7)、Vs=(0.9)で、軽度の白内障の進行と、眼底は輪状病巣の拡大を認めていた。BCAMDは最初の報告では予後良好とされたが、その後進行を認めるものも報告されており、本症例も慎重に経過観察中である。

3. 後天性網膜分離症 retinoschisis (RS) の強膜バツクリング術後

症例は62歳男性で、1982年12月3日右視野障害で大分医科大学病院眼科を受診した。視野障害は2ヵ月前から自覚し鼻側から徐々に進行していた。視力はVd=0.06(0.1×-4.0D)で、右眼底耳側上方に網膜内層裂孔と黄斑部に及ぶ広範なRSを認め、同年12月21日に網膜冷凍凝固術およびブロンベ縫着を行った(図4)。術後RSが残存していたため1983年1月7日に下耳側のvessel shadowが残存した部位に光凝固と網膜冷凍凝固術を追加したところ、vessel shadowは徐々に消滅し、RSは完全に消失した。その後RSに一致した部位に、陳旧性網膜剥離の自然復位に類似した区画性網膜色素変性症様の色素沈着が生じた。図5に後極部の光干渉断層計 optical coherence tomography (OCT) 写真およびISCEVプロトコルに準拠したERGを示す。OCT所見は、RSがあった範囲は内層は構造不整、萎縮は外層に著明で、外顆粒層、外境界膜、視細胞外節内節接合部の反射帯は消失しており、またRPE下に高輝度の反射を認めた。ERGは障害範囲相当の振幅低下を認めた。視野障害の進行も認めている(図4)が、視力は0.7まで改善し、25年後の現在も維持している。

考按

シンポジウムのタイトルである網膜・視路疾患の長期経過について、長期とは一般的にはどのくらいの期間をさすのかという点について、英文検索で得られた論文報告のabstractの情報を基に調査を行った。これらは限られた情報ではあるものの後ろ向きないし前向きに臨床研究を行う際、長期経過観察の一つの目安となりうると考えた。その結果、1例の経過観察の報告が多くまたそれらでは平均経過観察期間は約10年と非常に長い傾向があったものの、複数症例の報告でも平均経過観察期間は、平均では40ヵ月以上という結果であった。治療的介入の種類別には薬剤治療がやや短い傾向であったが、

図2 症例の眼底写真、蛍光眼底造影写真および網膜電図(ERG)

上段左：右眼底写真。矯正視力は両眼とも1.2で、眼底に散在する小白点を認めた。

上段右：ぶどう膜炎発症時の右眼底写真。2ヵ月後に右飛蚊症が出現し、視力はVd=(0.4)と低下し、軽度の硝子体混濁を認めた。

2段目：右蛍光眼底造影写真。下方アーケード血管(左)および下方血管(右)に蛍光漏出を認めた。

3段目：ぶどう膜炎消失後眼底写真。視力もVd=(1.2)と改善したが、右眼のみ眼底の白点が消失した。

4段目：発作1年後のISCEVプロトコルに準拠したERG。杆体系の反応は消失しており、mixed rod and cone ERGの著しい減弱を認めたが、左右差を認めなかった。

