

FIGURE 4. A comparison of the clinical findings and electrophysiologic data in Stargardt disease, between the subset of patients with evidence of electroretinogram progression and those without (stable electroretinogram), showing a significant difference in age of onset, visual acuity at baseline, and electrophysiologic parameters between subsets. Age of onset (Top left), age at baseline (Top right), logMAR visual acuity at baseline (Middle left), logMAR visual acuity reduction (Middle right), amplitude reduction per year in the a-wave of the dark-adapted 11.0 electroretinogram (ERG) (Bottom left), and peak time shift per year in light-adapted 30 Hz flicker ERG (Bottom right) for 2 subsets of Stargardt disease (those with and without clinically significant electrophysiologic deterioration). The subset with evidence of clinically significant ERG deterioration is labeled "SD" and the subset without deterioration is labeled "Stable." The boxes show the median and 25% and 75% confidence intervals (lower and upper quartiles). The whiskers extend to what could be considered the 95% confidence interval. Crosses represent values outside the 95% confidence interval. P values obtained with the Mann-Whitney U test are shown. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

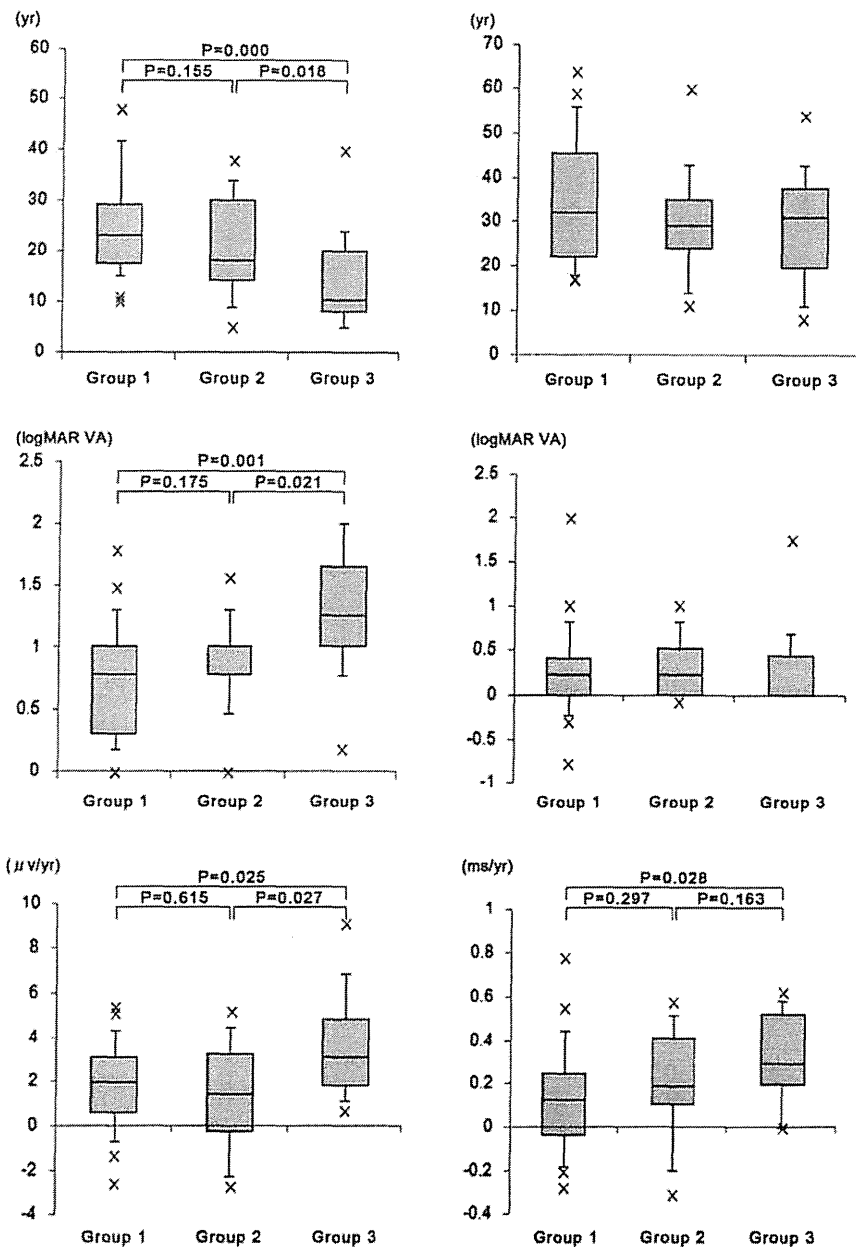


FIGURE 3. A comparison of selected clinical features and electrophysiologic findings associated with each electrophysiologic group at baseline in Stargardt disease, showing significant differences in age of onset, visual acuity at baseline, and electrophysiologic parameters between groups. Age of onset (Top left), age at baseline (Top right), logMAR visual acuity at baseline (Middle left), logMAR visual acuity reduction (Middle right), amplitude reduction per year in the a-wave of the dark-adapted (DA) 11.0 electroretinogram (ERG) (Bottom left), and peak time shift per year in the light-adapted 30 Hz flicker ERG (Bottom right) for the 3 electrophysiologic groups. The boxes show the median and 25% and 75% confidence intervals (lower and upper quartiles). The whiskers extend to what could be considered the 95% confidence interval. Crosses represent values outside the 95% confidence interval. P values obtained with the Mann-Whitney U test are shown for the parameters in which the Kruskal-Wallis test revealed significant differences. logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

11.0 a-wave and light-adapted 30 Hz of each genotype group are summarized in Tables 3 and 4. There was no statistically significant association identified between the severity of genotype and the extent of electrophysiologic dysfunction on the basis of baseline ERG grouping ($\gamma = -0.126$),

although patients with 2 or more non-null variants (genotype B group) less frequently had rod ERG involvement (Table 5 and Supplemental Figure 1).

The distribution of patients with clinically significant electrophysiologic deterioration in each genotype group is

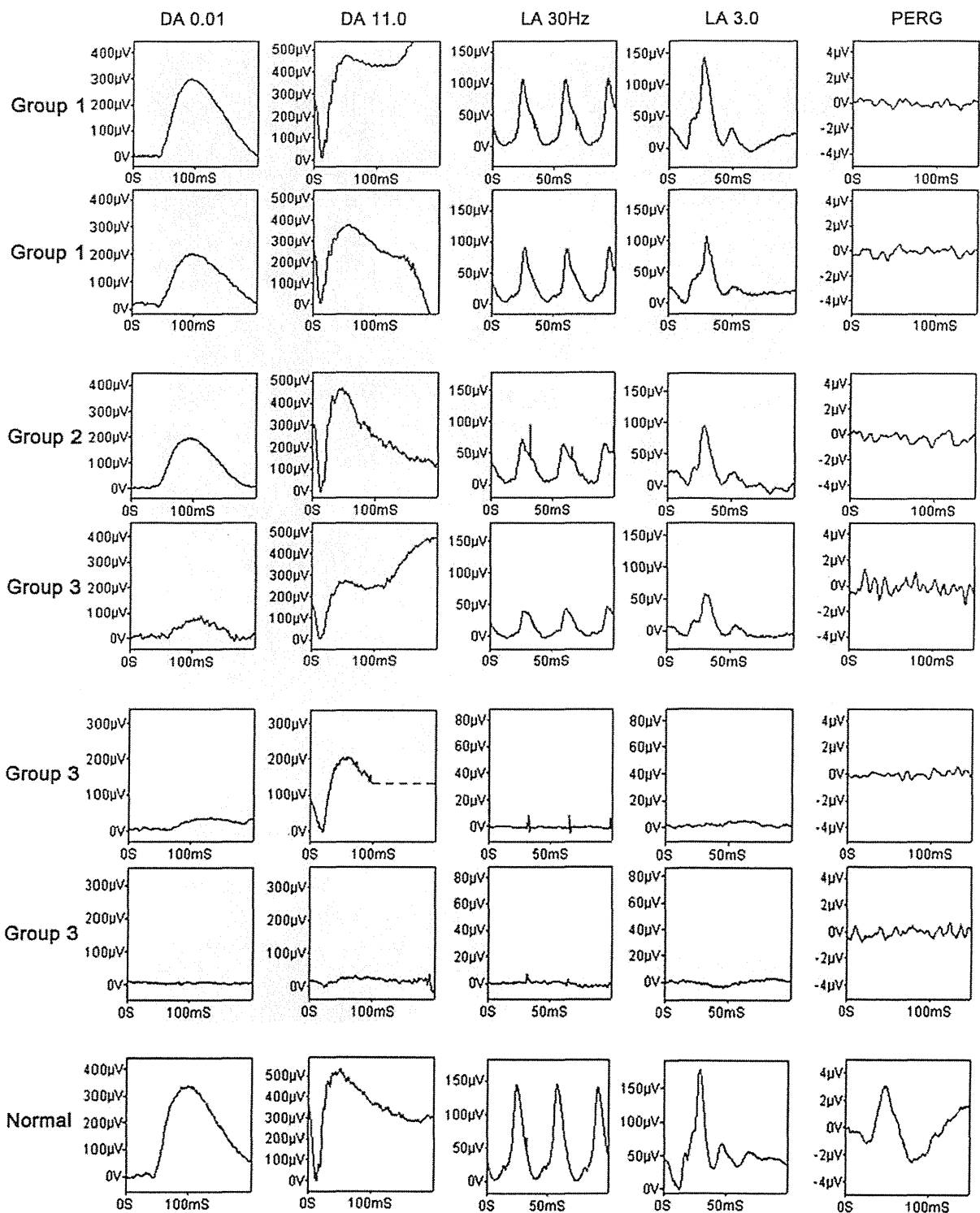


FIGURE 2. Full-field electroretinograms and pattern electroretinograms at baseline and at follow-up from the 3 representative cases of Stargardt disease illustrated in Figure 1 (Patients 17, 42, and 53). Patient 17 demonstrates undetectable pattern electroretinogram (PERG) and normal full-field electroretinograms (ERG) both at baseline (Top row) and at follow-up (Second row), consistent with ERG Group 1 both at baseline and at follow-up. Patient 42 has undetectable PERG and abnormal responses in light-adapted (LA) 3.0, while responses in dark-adapted (DA) 0.01, DA 11.0, and LA 30 Hz are normal at baseline (Third row). At follow-up, all the components of the ERGs are abnormal (Fourth row). Patient 42 demonstrates transition from ERG Group 2 to Group 3, with clinically significant electrophysiologic deterioration observed in rod-derived ERGs. Patient 53 at baseline shows undetectable responses for PERG, LA 30 Hz, and LA 3.0, with abnormal but detectable DA 0.01 and DA 11.0 responses (Fifth row), consistent with ERG Group 3. At follow-up there is only residual ERG activity in the DA 11.0 ERG, representing marked deterioration (Sixth row). (Bottom row) Normal traces are shown for comparison.

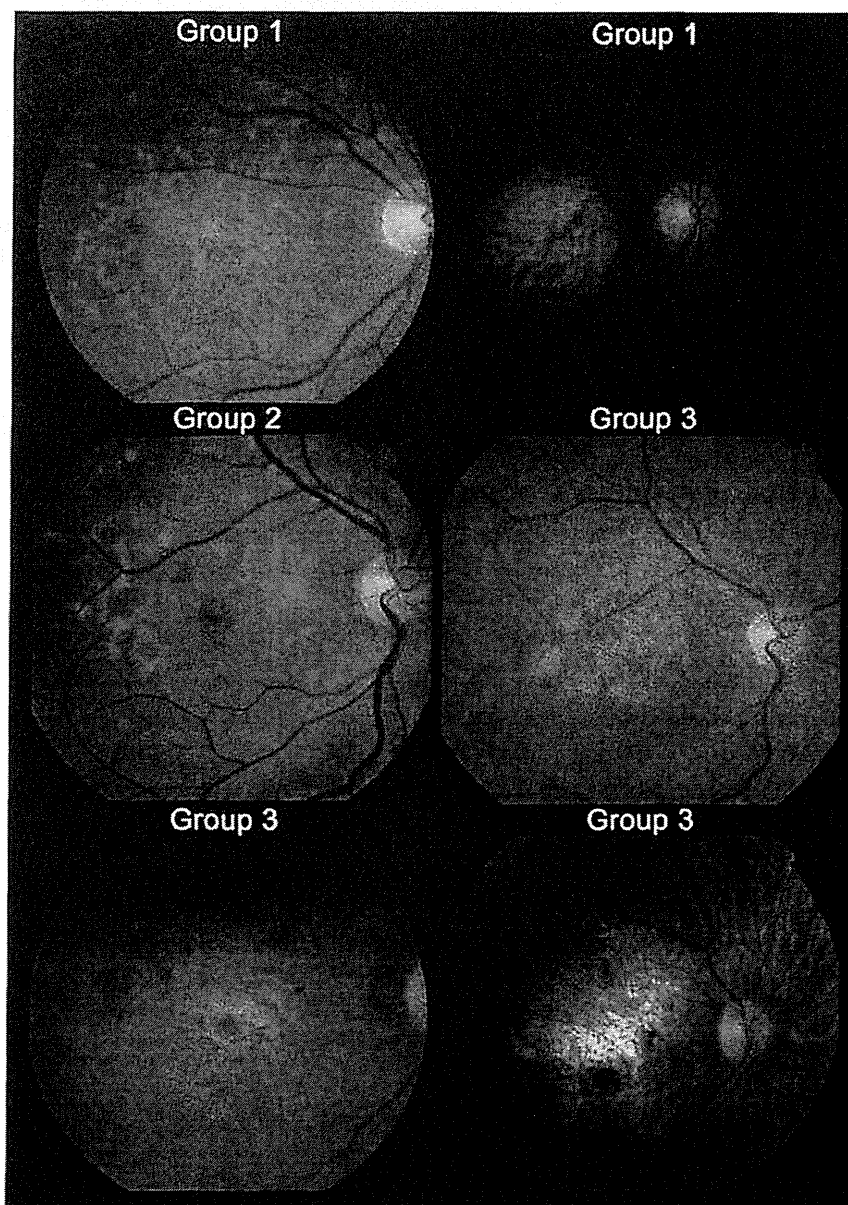


FIGURE 1. Fundus photographs of 3 representative cases of Stargardt disease (Patients 17, 42, and 53) at baseline and at follow-up depicting change over time, with the electrophysiologic group at each time point annotated. (Top) Color fundus photographs of Patient 17 showing macular atrophy surrounded by flecks at baseline (left) and severe well-defined macular atrophy surrounded by atrophic flecks at follow-up (right). Neither electrophysiologic group transition (Group 1 both at baseline and at follow-up) nor clinically significant electrophysiologic deterioration was observed in Patient 17. (Middle) Patient 42 had foveal mottling surrounded by confluent flecks at baseline (left) and multiple areas of macular atrophy at follow-up (right). Electrophysiologic transition from Group 2 to 3, with clinically significant electrophysiologic deterioration, was observed in Patient 42. (Bottom) Patient 53 had multiple areas of macular atrophy with mild pigmentation at baseline (left) and more marked macular atrophy and pigmentation at follow-up (right). Patient 53 was in Group 3 at baseline and experienced clinically significant electrophysiologic deterioration.

p.Cys1455Arg, (5) c.4519G>A, p.Gly1507Arg, and (6) c.5516T>C, p.Phe1839Ser (Supplemental Tables 6 and 7). At least 1 variant was identified in 22 patients (81%, 22/27) in ERG Group 1 at baseline, 12 (71%, 12/17) in Group 2, and 13 (87%, 13/15) in Group 3. At least 1 null variant was found in 8 patients (30%, 8/27) in ERG Group 1 at baseline,

4 (24%, 4/17) in Group 2, and 7 (47%, 7/15) in Group 3 (Supplemental Table 6 and Supplemental Figure 1, available at AJO.com).

• **GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS:** Clinical features at baseline and electrophysiologic progression in dark-adapted

TABLE 3. Clinical Features Associated With Electrophysiologic Group at Baseline, Electrophysiologic Deterioration, and Genotype Group in 59 Patients With Stargardt Disease

| | | Median Age of Onset (y) | Median Age | | Median logMAR Visual Acuity | |
|--|------------------------------------|-------------------------|------------|------|-----------------------------|------|
| | | | BL | FL | BL | FL |
| Baseline electrophysiologic group | Group 1 (n = 27) | 24.9 | 34.4 | 45.0 | 0.78 | 1.00 |
| | Group 2 (n = 17) | 20.4 | 29.6 | 39.4 | 1.00 | 1.00 |
| | Group 3 (n = 15) | 14.0 | 29.1 | 40.3 | 1.25 | 1.30 |
| Evidence of clinically significant electrophysiologic deterioration ^a | Stable (n = 27) | 23.4 | 33.5 | 43.8 | 0.78 | 1.00 |
| | Significant deterioration (n = 32) | 18.7 | 30.1 | 40.8 | 1.00 | 1.19 |
| Genotype grouping ^b | Genotype A (n = 19) | 17.6 | 32.6 | 42.1 | 1.08 | 1.39 |
| | Genotype B (n = 10) | 22.3 | 35.7 | 48.2 | 0.84 | 0.94 |
| | Genotype C (n = 18) | 20.0 | 27.8 | 38.4 | 0.90 | 1.20 |
| | Genotype D (n = 12) | 26.1 | 32.7 | 43.5 | 0.69 | 1.19 |
| | Total (n = 59) | 20.8 | 31.7 | 42.2 | 0.93 | 1.22 |

BL = baseline; FL = follow-up; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

^aThe subset without evidence of significant deterioration is described as "Stable."

^bEach patient was classified into 4 mutually exclusive genotype groups on the basis of the molecular analysis: (A) patients with at least 1 null variant, (B) subjects with 2 or more non-null variants, (C) individuals with 1 non-null variant, and (D) patients with no detectable variants.

a statistically significant difference in logMAR VA between Groups 1 and 3 and between Groups 2 and 3. No statistically significant difference was seen between groups with respect to age at baseline, duration of disease, and follow-up interval. Mean yearly electrophysiologic progression within each baseline ERG group with respect to dark-adapted 11.0 a-wave and light-adapted 30 Hz is summarized in Table 4 and Figure 3. Statistical analysis revealed a significant difference between Groups 1 and 3 and between Groups 2 and 3 in terms of yearly amplitude reduction of dark-adapted 11.0 a-wave (Supplemental Table 5). There was also a statistically significant difference in light-adapted 30 Hz yearly peak time shift between Groups 1 and 3. No significant difference was seen between groups with respect to amplitude reduction in light-adapted 30 Hz.

Thirty-two patients showed evidence of clinically significant electrophysiologic deterioration (Table 2 and Supplemental Table 4). Twenty-one subjects showed a greater than 50% amplitude reduction and 26 patients had more than a 3 ms peak time shift (Supplemental Table 4). The clinical findings were compared between the subset of patients with evidence of ERG progression and those without (stable ERG) (Table 3 and Figure 4). There was a statistically significant difference between the 2 subsets in terms of age of onset and logMAR VA at baseline (Supplemental Table 5 and Figure 4). There were no statistically significant differences between the 2 subsets with respect to age at baseline, duration of disease, interval of follow-up, and reduction in logMAR VA (Supplemental Table 5 and Figure 4).

There was clinically significant deterioration of ERG parameters in 22% (6/27) of patients in ERG Group 1, 65% (11/17) in Group 2, and 100% (15/15) in Group 3 (Table 2). Patients with a Group 1 ERG phenotype both

at baseline and at follow-up did not show significant electrophysiologic deterioration (78%, 21/27), with the Group 1 subjects (22%, 6/27) who did show ERG progression all moving to either Group 2 or Group 3 in equal proportions. Mean yearly electrophysiologic progression was compared between patients with and without clinically significant ERG deterioration (Table 4 and Figure 4). Statistical analysis revealed a significant difference in terms of both amplitude reduction and peak time shift of dark-adapted 11.0 a-wave (Supplemental Table 5 and Figure 4). There was also a statistically significant difference in light-adapted 30 Hz peak time shift. No significant difference was seen with respect to rate of amplitude reduction in light-adapted 30 Hz (Supplemental Table 5).

• **MOLECULAR GENETICS:** Likely disease-causing variants in ABCA4 were detected in 47 out of 59 patients, with 2 or more variants identified in 22 patients and 1 variant in 25 subjects (Table 1 and Supplemental Table 6, available at AJO.com). Nineteen patients had at least 1 null variant, 10 subjects had 2 or more non-null variants, 18 individuals were identified with 1 non-null variant, and 12 patients had no detectable variants. Detailed results, including *in silico* analysis to assist in the prediction of pathogenicity of the variants, are shown in Supplemental Table 7 (available at AJO.com).

Thirty-eight different variants were found in 47 patients: 11 null mutations with 3 predicted to affect splicing, and 27 non-null variants (Supplemental Tables 6 and 7). Eighteen patients harbored at least 1 null variant, with a single subject having 2 null mutations. Thirty-two of these 38 variants have been previously reported and 6 are putative novel mutations: (1) c.1317G>A, p.Trp439*, (2) c.2103G>A, p.Val675Ile, (3) c.2239delC, p.Leu747Cysfs*787, (4) c.4363C>T,

TABLE 1. Clinical Data and Molecular Genetic Status of 59 Patients With Stargardt Disease (Continued)

| Pt | Onset (y) | Age (y) | | logMAR VA | | Variants Identified ^a |
|----|-----------|---------|----|-----------|-----------|----------------------------------|
| | | BL | FU | BL | FU | |
| 52 | 11 | 31 | 42 | 1.3/1.3 | 2.0/2.0 | p.Arg1108His |
| 53 | 5 | 32 | 43 | 2.0/2.0 | 2.0/2.0 | c.5461-10 T>C / p.Cys2150Tyr |
| 54 | 5 | 32 | 43 | 2.0/2.0 | 2.0/2.0 | c.5461-10 T>C / p.Cys2150Tyr |
| 55 | 7 | 36 | 47 | 1.3/1.3 | 3.0/1.3 | c.5461-10 T>C / p.Cys2150Tyr |
| 56 | 13 | 39 | 50 | 1.25/1.56 | 3.0/3.0 | ND |
| 57 | 23 | 42 | 52 | 1.56/1.0 | 1.0/1.0 | p.Leu747Cysfs*787 |
| 58 | 40 | 43 | 54 | 0.18/0.18 | 0.78/0.78 | ND |
| 59 | 23 | 54 | 65 | 0.78/1.0 | 1.0/1.0 | p.Ile156Val |

BL = baseline; FU = follow-up; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; ND = not detected; Pt = patient; VA = visual acuity.

^aPutative novel changes are shown in bold.

TABLE 2. Distribution of Electrophysiologic Groups at Baseline and at Follow-up in Stargardt Disease

| Electrophysiologic Group ^a at Baseline ^b | Electrophysiologic Group ^a at Follow-up ^b | | |
|--|---|---------|---------|
| | Group 1 | Group 2 | Group 3 |
| Group 1 (n = 27, 6) | 21 | 3 (3) | 3 (3) |
| Group 2 (n = 17, 11) | | 9 (3) | 8 (8) |
| Group 3 (n = 15, 15) | | | 15 (15) |
| Total (n = 59, 32) | 21 | 12 (6) | 26 (26) |

^aPatients were classified into 3 groups based on electrophysiologic findings: Group 1 had dysfunction confined to the macula; Group 2 had macular and generalized cone system dysfunction; Group 3 had macular and both generalized cone and rod system dysfunction.

^bNumbers in bold show the numbers of patients who demonstrated electrophysiologic evidence of deterioration. An amplitude reduction of over 50% in any electrophysiologic component and/or a peak time shift of over 3 ms for the light-adapted 30 Hz electroretinogram or dark-adapted 11.0 electroretinogram a-wave were considered evidence of significant electrophysiologic deterioration.

respective electrophysiologic traces appear in Figure 2. Patient 17 showed no ERG group transition (Group 1 at baseline and Group 1 at follow-up). ERG transition from Group 2 to Group 3, with clinically significant ERG deterioration, was demonstrated in Patient 42. Patient 53 was in ERG Group 3 at baseline and had evidence of clinically significant ERG deterioration.

• **ELECTROPHYSIOLOGIC FINDINGS:** The electrophysiologic findings are summarized in Supplemental Table 4 (available at AJO.com). PERG P50 components were undetectable (93%, 51/55) or moderately reduced (7%, 4/55; Patients 16, 24, 42, and 55) at baseline, in keeping with severe or moderately severe macular dysfunction; and were undetectable in 53 individuals (96%, 53/55) or moderately

reduced in 2 patients (4%, 2/55; Patients 16 and 24) at follow-up. There were no available PERG data both at baseline and at follow-up in 2 subjects (Patients 7 and 23), and no available baseline PERGs in 2 further individuals (Patients 45 and 46), who had undetectable PERGs at follow-up.

Complete ERG data sets were available at baseline and follow-up, with few exceptions (Supplemental Table 4). The dark-adapted 0.01 and dark-adapted 11.0 ERGs were abnormal in 11 and 15 patients (20%, 11/54 and 25%, 15/59), respectively, at baseline, and in 22 and 24 subjects (36%, 22/59 and 41%, 24/59), respectively, at follow-up. All those with abnormal dark-adapted 0.01 ERGs had abnormal light-adapted 30 Hz and light-adapted 3.0 ERGs. Three out of 4 patients (Patients 53-56) with undetectable dark-adapted 0.01 responses at follow-up had undetectable light-adapted ERGs at baseline and at follow-up.

Light-adapted 30 Hz and light-adapted 3.0 ERGs were abnormal in 29 and 26 patients (49%, 29/59, and 45%, 26/58), respectively, at baseline; and in 38 and 36 subjects (64%, 38/59 and 61%, 36/59), respectively, at follow-up. An abnormal light-adapted 3.0 ERG was the only baseline ERG abnormality in 2 patients (Patients 29 and 41); isolated light-adapted 30 Hz ERG abnormality occurred in another 4 subjects (Patients 28, 30, 42, and 48). All 6 of these patients showed abnormal responses in both light-adapted tests at follow-up. Isolated light-adapted 30 Hz ERG abnormality occurred in another 2 patients at follow-up.

Four out of 5 sibships were concordant (the same ERG group) both at baseline and at follow-up (Patients 11 and 14; 40 and 42; 45 and 46; 53-55). Two siblings from 1 family had discordant ERG groups, with 1 sibling in Group 3 at baseline and follow-up and the other sibling in Group 2 at baseline and follow-up (Patients 47 and 29) (Supplemental Table 4).

The clinical features of each baseline group are summarized in Table 3 and Figure 3. There was a statistically significant difference between Groups 1 and 3 and between Groups 2 and 3 in terms of onset of disease (Supplemental Table 5, available at AJO.com). There was also

TABLE 1. Clinical Data and Molecular Genetic Status of 59 Patients With Stargardt Disease

| Pt | Onset (y) | Age (y) | | logMAR VA | | Variants Identified ^a |
|----|-----------|---------|----|-----------|-----------|--|
| | | BL | FU | BL | FU | |
| 1 | 16 | 17 | 26 | 0.0/1.0 | 0.0/0.48 | c.768G>T / p.Gly863Ala / p.Arg943Gln |
| 2 | 15 | 17 | 25 | 0.78/0.78 | 1.0/1.0 | p. Arg1443His |
| 3 | 11 | 18 | 27 | 0.78/1.0 | 1.0/1.0 | p.Trp439* / p.Gly863Ala / p.Leu1970Phe |
| 4 | 19 | 21 | 32 | 0.78/0.78 | 1.0/1.0 | p.Leu2027Phe |
| 5 | 10 | 22 | 30 | 0.48/0.48 | 1.0/0.78 | p.Gly863Ala / p.Arg943Gln / c.5461-10 T>C |
| 6 | 18 | 26 | 37 | 0.78/1.0 | 1.0/1.0 | p.Pro1380Phe |
| 7 | 25 | 28 | 40 | 0.78/1.0 | 1.3/0.78 | ND |
| 8 | 24 | 29 | 38 | 1.0/0.78 | 1.0/1.0 | p.Phe418Ser / p.Leu2027Phe |
| 9 | 24 | 31 | 44 | 1.0/1.0 | 1.3/1.0 | c.4253+5 G>T / p.Gly1507Arg |
| 10 | 26 | 32 | 44 | 0.78/0.78 | 1.0/1.0 | p.Cys1490Tyr / p.Arg2030Gln |
| 11 | 31 | 34 | 46 | 0.18/0.3 | 0.6/0.7 | ND |
| 12 | 17 | 35 | 47 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Asn96His |
| 13 | 23 | 35 | 45 | 1.0/0.3 | 1.0/0.48 | p.Gly1513Profs*1554 |
| 14 | 33 | 37 | 48 | 0.18/1.48 | 1.0/1.3 | ND |
| 15 | 38 | 40 | 51 | 0.18/0.78 | 1.0/1.0 | p.Arg2107His |
| 16 | 42 | 43 | 53 | 0.0/0.0 | 1.0/1.0 | ND |
| 17 | 22 | 48 | 59 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Cys54Tyr |
| 18 | 20 | 49 | 59 | 1.0/0.6 | 1.0/1.0 | p.Pro1380Leu / p.Gly1961Glu |
| 19 | 35 | 50 | 61 | 1.0/0.3 | 1.0/1.0 | p.Arg1108Cys |
| 20 | 25 | 56 | 67 | 1.3/0.18 | 1.0/1.0 | p.Trp439* / p.Gly863Ala |
| 21 | 48 | 59 | 71 | 1.0/0.78 | 1.0/1.0 | p. Ile156 Val / p. Cys1455Arg / p. Phe1839Ser |
| 22 | 21 | 22 | 31 | 0.3/1.0 | 1.0/1.0 | p.Arg2107His |
| 23 | 21 | 23 | 33 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Gly863Ala |
| 24 | 48 | 64 | 73 | 0.0/1.0 | 0.18/3.0 | p.Tyr1652* |
| 25 | 17 | 19 | 29 | 0.78/0.3 | 1.0/1.0 | c.5461-10 T>C |
| 26 | 17 | 21 | 33 | 1.0/0.78 | 1.0/1.0 | ND |
| 27 | 27 | 53 | 66 | 1.78/1.78 | 1.3/1.0 | p.Ser1071Cysfs*1084 |
| 28 | 5 | 14 | 21 | 0.78/0.78 | 1.0/1.0 | p.Arg408* / p.Val675Ile |
| 29 | 9 | 15 | 27 | 1.08/1.08 | 1.0/1.0 | p.Cys2150Tyr |
| 30 | 14 | 24 | 32 | 1.0/0.78 | 1.0/1.0 | ND |
| 31 | 18 | 28 | 39 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Gly863Ala / p.Arg1108Cys / p.Arg943Gln |
| 32 | 14 | 29 | 37 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Arg653Cys / p.Arg2030Gln |
| 33 | 19 | 29 | 40 | 1.0/1.0 | 1.0/1.08 | ND |
| 34 | 34 | 40 | 49 | 0.3/0.48 | 1.0/1.0 | p.Gly863Ala / p.Glu1087Lys |
| 35 | 25 | 43 | 54 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Cys54Tyr / p.Gly863Ala |
| 36 | 38 | 60 | 69 | 1.0/1.0 | 1.3/1.08 | p.Val931Met / c.5461-10 T>C |
| 37 | 10 | 11 | 20 | 1.0/0.78 | 1.3/1.3 | p.Pro1380Leu |
| 38 | 10 | 15 | 23 | 1.0/1.0 | 1.3/1.3 | p.Ser1071Cysfs*1084 / p.Pro1380Leu |
| 39 | 24 | 25 | 38 | 1.56/0.3 | 2.0/2.0 | c.5461-10 T>C / c.5714+5 G>A |
| 40 | 18 | 26 | 36 | 1.3/1.3 | 2.0/1.3 | ND |
| 41 | 32 | 33 | 45 | 0.48/0.48 | 1.0/1.0 | ND |
| 42 | 32 | 35 | 46 | 1.3/0.0 | 3.0/1.0 | p.Cys54Tyr |
| 43 | 30 | 35 | 45 | 0.48/0.48 | 2.0/1.3 | ND |
| 44 | 15 | 41 | 49 | 1.3/1.3 | 2.0/1.3 | p.Asn965Ser |
| 45 | 8 | 8 | 20 | 0.78/0.78 | 1.0/1.0 | p.Thr1019Met |
| 46 | 10 | 11 | 23 | 1.0/1.0 | 1.0/1.0 | p.Thr1019Met |
| 47 | 8 | 12 | 24 | 2.0/1.56 | 1.78/1.48 | p.Cys2150Tyr |
| 48 | 17 | 18 | 26 | 1.0/0.78 | 1.3/1.0 | c.5461-10 T>C / p.Leu2027Phe |
| 49 | 8 | 21 | 33 | 1.3/1.3 | 2.0/2.0 | p.Asp574Aspfs*582 |
| 50 | 8 | 27 | 39 | 2.0/1.56 | 1.78/1.48 | c.5461-10 T>C |
| 51 | 24 | 31 | 43 | 1.18/1.18 | 1.08/1.3 | p.Arg1640Trp / p.Leu2027Phe |

Continued on next page

classified into 2 subsets: those with clinically significant ERG deterioration and those without significant ERG deterioration (stable ERG).

- **MUTATION SCREENING:** Mutation analysis was performed using the single-stranded conformation polymorphism (SSCP) strategy of the whole coding region of *ABCA4* in 33 subjects³⁶ and the arrayed primer extension (APEX) microarray (ABCR400 chip; Asper Ophthalmics, Tartu, Estonia) for previously reported variants in 27 patients.²³ Direct Sanger sequencing was done in siblings of probands and parents, when available, to confirm segregation of alleles, as well as in 8 subjects either to confirm putative novel variants or where the variants found with SSCP and APEX differed (Supplemental Table 3, available at AJO.com).

Non-null variants were analyzed using 2 software prediction programs: SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant; <http://sift.jcvi.org/>)³⁷ and PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/index.html>).³⁸ All variants were also analyzed for their effect on splicing using the Human Splicing Finder program, version 2.4.1 (<http://www.umd.be/HSF/>). All variants were compared with variants in the Exome Variant Server, NHLBI Exome Sequencing Project, Seattle, Washington, USA (<http://snp.gs.washington.edu/EVS/>).

Each patient was classified into 4 mutually exclusive genotype groups on the basis of the molecular analysis: (A) patients with at least 1 null variant, (B) subjects with 2 or more non-null variants, (C) individuals with 1 non-null variant, and (D) patients with no detectable variants. Null variants were those that would be expected to affect splicing, or to introduce a premature truncating codon in the protein if translated. The term "variants" for the purpose of this study includes those sequence changes previously shown to be enriched in Stargardt patients from prior studies, or for very rare variants, those not found at an allele frequency greater than 0.1% on the exome variant database (Accessed March 1, 2012).

- **STATISTICAL ANALYSIS:** Statistical analysis has been undertaken using data from only 1 eye in each subject. For the 57 patients with the same ERG grouping in both eyes, the eye used for analysis was selected according to the Random Integer Generator (<http://www.random.org/>). For the 2 patients (Patients 26 and 48) with a different ERG group in each eye, the eye with the more severe ERG grouping (ie, more generalized retinal dysfunction) was selected for analysis.

The Mann-Whitney *U* test was used to explore whether differences observed between patients with clinically significant electrophysiologic deterioration and those without were statistically significant with regard to age of onset, duration of disease, age at baseline, the interval of observation, logMAR visual acuity at baseline, logMAR visual acuity reduction (defined as the difference between visual acuity

at baseline and at follow-up), and yearly percentage amplitude reduction and yearly peak time shift in both the light-adapted 11.0 a-wave and light-adapted 30 Hz.

The Kruskal-Wallis test with Steel-Dwass multiple comparisons was performed to compare the 3 baseline ERG groups (ERG Group 1, 2, and 3) and the 3 genotype groups (genotype A, B, and C) for the 10 aforementioned parameters. Where evidence was found of a difference between these groups, all pairwise comparisons were made.

The association between genotype group classification and baseline ERG group classification was tested using the Goodman-Kruskal gamma, a measure of association for ordered categories ranging between -1 and $+1$ for perfect negative or positive association, respectively. *P* values less than .05 were considered to indicate statistical significance.

All analyses were conducted using MedCalc statistical software version 9.2.1.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) and Excel Tokei 2010 (Social Survey Research Information Co Ltd, Tokyo, Japan).

RESULTS

- **CLINICAL FINDINGS:** Fifty-nine patients, 31 female (52%, 31/59) and 28 male (48%, 28/59), were included in the study. All complained of central visual loss with a median age of onset of 20.8 years (range, 5-48 years) and a median duration of disease of 10.9 years (range, 0-31 years). The median ages at baseline and at follow-up were 31.7 and 42.2 years (range, 8-64 and 20-73 years), respectively. The mean follow-up interval was 10.5 years (range, 7-13 years). Seven patients (12%, 7/59) presented before 16 years of age and 52 (88%, 52/59) presented after age 16 years. The median logMAR visual acuities (VA) at baseline and at follow-up were 0.93 (range, 0.0-2.0) and 1.22 (range, 0.0-3.0), respectively, with a median logMAR VA reduction during the follow-up interval of 0.29 (range, -0.78 -2.0). The clinical findings are summarized in Table 1 and the eye selected for data analysis is shown in Supplemental Table 3 (available at AJO.com).

At baseline, there were 27 patients (46%, 27/59) in Group 1, 17 (29%, 17/59) in Group 2, and 15 (25%, 15/59) in Group 3, compared at follow-up to 21 patients (36%, 21/59) in Group 1, 12 (20%, 12/59) in Group 2, and 26 (44%, 26/59) in Group 3 (Table 2). The median age of onset for each baseline ERG group was 24.9 years in Group 1, 20.4 years in Group 2, and 14.0 years in Group 3. The median age (years) at examination/logMAR visual acuity at baseline and follow-up for each baseline ERG group was 34.4/0.78 and 45.0/1.00, respectively, in Group 1; 29.6/1.00 and 39.4/1.00, respectively, in Group 2; and 29.1/1.25 and 40.3/1.30, respectively, in Group 3 (Table 3).

Color fundus photographs of eyes in 3 representative cases (Patients 17, 42, and 53) are shown in Figure 1; their

The purpose of the present study was to determine whether longitudinal data from a cohort of Stargardt disease patients support the value of full-field ERG to visual prognosis previously suggested by cross-sectional data. We have assessed the progression of Stargardt disease by repeated clinical and electrophysiologic examinations over time and probed whether the initial phenotype predicts long-term prognosis.

PATIENTS AND METHODS

A COHORT OF 59 PATIENTS WITH A CLINICAL DIAGNOSIS OF Stargardt disease and a minimum of 7 years of follow-up were ascertained at Moorfields Eye Hospital. All patients were first diagnosed between 1997 and 2000, with the latest examinations performed between 2009 and 2011. The baseline clinical and electrophysiologic characteristics of 33 of these 59 patients have been previously reported.³¹ The panel included 5 sibships (4 sibling pairs and 1 set of 3 siblings). Informed consent was obtained from all participants. Blood samples were taken from all individuals for DNA extraction. The protocol of the study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Moorfields Eye Hospital.

- **CLINICAL ASSESSMENT:** Fifty-nine patients were assessed on at least 2 occasions, with the first and most recent visits taken as the baseline and "follow-up" examinations, respectively, for the purposes of data analysis. A full medical history was obtained and a comprehensive ophthalmologic examination performed for all patients. The age of onset was defined as the age at which visual loss was first noted by the patient. The duration of the disease was calculated as the difference between age at onset and age at the baseline examination when an electrophysiologic assessment was obtained. The interval of observation was determined by the difference between the age at baseline and the age at the most recent electrophysiologic examination. Clinical assessment included best-corrected Snellen visual acuity (converted to equivalent logarithm of minimal angle of resolution [logMAR] visual acuity for the purpose of data analysis), dilated ophthalmoscopy, and color fundus photography.

- **ELECTROPHYSIOLOGY:** All patients underwent electrophysiologic assessment, to include full-field ERG and pattern electroretinography (PERG), incorporating the minimum standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV).^{32,33} ERG examination was comprehensive and included: (1) dark-adapted dim flash 0.01 candela second ($\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$) (dark-adapted 0.01); (2) dark-adapted bright flash 11.0 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ (dark-adapted 11.0); (3) light-adapted 3.0 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ 30 Hz flicker ERG (light-adapted 30 Hz); and (4) light-adapted 3.0 $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ at 2 Hz (light-adapted 3.0). All recordings

were performed with gold-foil recording electrodes with reference electrodes at the ipsilateral outer canthi.

The patient data were compared against those of 16 healthy subjects younger than 50 years and 19 subjects older than 50 years, to maintain consistency with the original cross-sectional study.^{4,31,34} PERGs were compared against those from 28 normal subjects, with N95 peak time not being used for interpretation because of its accepted variability.³⁵ The limits of ERG normality were defined for all the components of the ERG and PERG as the mean value ± 2 standard deviations (Supplemental Tables 1 and 2, available at AJO.com). The threshold values for the minimum amplitude/maximum peak time for subjects younger than 50 years were defined as 135 $\mu\text{V}/107$ ms (dark-adapted 0.01), 250 $\mu\text{V}/13$ ms and 320 $\mu\text{V}/56$ ms (dark-adapted 11.0 a- and b-wave, respectively), 70 $\mu\text{V}/27$ ms (light-adapted 30 Hz), and 30 $\mu\text{V}/15$ ms and 95 $\mu\text{V}/32$ ms (light-adapted 3.0 a- and b-wave, respectively); and for patients older than 50 years as 30 $\mu\text{V}/117$ ms (dark-adapted 0.01), 105 $\mu\text{V}/16$ ms and 235 $\mu\text{V}/57$ ms (dark-adapted 11.0 a- and b-wave, respectively), 50 $\mu\text{V}/29$ ms (light-adapted 30 Hz); and 15 $\mu\text{V}/16$ ms and 90 $\mu\text{V}/32$ ms (light-adapted 3.0 a- and b-wave, respectively). The threshold values for the PERG P50 minimum amplitude/maximum peak time were defined as 2.1 $\mu\text{V}/58.5$ ms.

All the components of the ERG and PERG from each eye were taken into account when classifying patients into 1 of the 3 ERG groups at baseline and follow-up. Group 1 was defined as PERG abnormality with normal ERGs. In Group 2, there was PERG abnormality and abnormal cone function (assessed with light-adapted 30 Hz and light-adapted 3.0) on ERG. In Group 3, there was additional rod ERG abnormality (assessed using dark-adapted 0.01 and dark-adapted 11.0). The overall classification was based on the more severe eye in the small number of patients with different ERG groups between eyes. The data obtained at follow-up were compared with those at baseline. Concordance for ERG group between siblings was defined as siblings having the same ERG group classification both at baseline and at follow-up.

Amplitude reduction was calculated as the difference between amplitude at baseline and at follow-up. The percentage reduction in amplitudes was obtained by dividing the amplitude reduction by baseline amplitude. A yearly amplitude reduction and a yearly percentage reduction were calculated by dividing the amplitude reduction or the percentage reduction by the follow-up time. A yearly peak time shift (difference between peak time at baseline and at follow-up) was also calculated by dividing by the follow-up time.

An amplitude reduction of over 50% in any ERG component and/or a peak time shift of over 3 ms for the light-adapted 30 Hz ERG or dark-adapted 11.0 ERG a-wave were considered evidence of clinically significant ERG deterioration/progression. Patients were thereby

A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Clinical and Electrophysiologic Assessment, Progression, and Genotype Correlations

KAORU FUJINAMI, NOEMI LOIS, ALICE E. DAVIDSON, DONNA S. MACKAY, CHRIS R. HOGG, EDWIN M. STONE, KAZUSHIGE TSUNODA, KAZUO TSUBOTA, CATEY BUNCE, ANTHONY G. ROBSON, ANTHONY T. MOORE, ANDREW R. WEBSTER, GRAHAM E. HOLDER, AND MICHEL MICHAELIDES

- **PURPOSE:** To investigate the clinical and electrophysiologic natural history of Stargardt disease and correlate with the genotype.
- **DESIGN:** Cohort study of 59 patients.
- **METHODS:** Clinical history, examination, and electrophysiologic assessment were undertaken in a longitudinal survey. Patients were classified into 3 groups based on electrophysiologic findings, as previously published: Group 1 had dysfunction confined to the macula; Group 2 had macular and generalized cone system dysfunction; and Group 3 had macular and both generalized cone and rod system dysfunction. At baseline, there were 27 patients in Group 1, 17 in Group 2, and 15 in Group 3. Amplitude reduction of >50% in the relevant electroretinogram (ERG) component or a peak time shift of >3 ms for the 30 Hz flicker ERG or bright flash a-wave was considered clinically significant ERG deterioration. Molecular screening of *ABCA4* was undertaken.
- **RESULTS:** The mean age at baseline was 31.7 years, with the mean follow-up interval being 10.5 years. A total of 22% of patients from Group 1 showed ERG group transition during follow-up, with 11% progressing to Group 2 and 11% to Group 3. Forty-seven percent of patients in Group 2 progressed to Group 3. There was clinically significant ERG deterioration in 54% of all subjects: 22% of Group 1, 65% of Group 2, and 100% of Group 3. At least 1 disease-causing *ABCA4* variant was identified in 47 patients.

- **CONCLUSIONS:** All patients with initial rod ERG involvement demonstrated clinically significant electrophysiologic deterioration; only 20% of patients with normal full-field ERGs at baseline showed clinically significant progression. Such data assist counseling by providing more accurate prognostic information and are also highly relevant in the design, patient selection, and monitoring of potential therapeutic interventions. (Am J Ophthalmol 2013;155:1075–1088. © 2013 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

STARGARDT DISEASE IS ONE OF THE MOST COMMON inherited retinal disorders, with a prevalence of 1 in 10 000. It is inherited as an autosomal recessive trait.^{1–3} Most cases present with central visual loss and there is typically macular atrophy with yellow-white flecks at the posterior pole, which are at the level of the retinal pigment epithelium (RPE). Autofluorescence (AF) imaging and fluorescein angiography can be helpful in confirming the diagnosis.^{4–8} The age of onset is usually in the early teens, but there is wide variation, with a later age of onset being associated with a better visual prognosis.^{7,9}

Since the discovery of *ABCA4* variants underlying Stargardt disease, multiple studies have described the wide phenotypic variability in *ABCA4*-associated retinopathy.^{9–19} There is also extensive allelic heterogeneity, with more than 600 sequence variations having been reported to date in the *ABCA4* gene.^{10,13,20–30} These 2 features make comprehensive genotype/phenotype correlations challenging. A previous cross-sectional study of 63 patients with Stargardt disease classified subjects into 3 functional electroretinogram (ERG) phenotypes: Group 1: dysfunction confined to the macula; Group 2: macular and generalized cone ERG abnormalities; and Group 3: macular and both generalized cone and rod ERG abnormalities.³¹ Differences in rod or cone function between groups could not be explained by differences in age of onset or duration of disease. It was thereby concluded that these 3 groups may represent distinct phenotypic subtypes of Stargardt disease and it was suggested, based on the cross-sectional data, that patients in Group 1 were likely to have a more favorable prognosis.

AJO.com

Supplemental Material available at AJO.com.

Accepted for publication Jan 16, 2013.

From the University College London, Institute of Ophthalmology, London, United Kingdom (K.F., N.L., A.E.D., D.S.M., C.R.H., A.G.R., A.T.M., A.R.W., G.E.H., M.M.); Moorfields Eye Hospital, City Road, London, United Kingdom (K.F., D.S.M., C.R.H., C.B., A.G.R., A.T.M., A.R.W., G.E.H., M.M.); Laboratory of Visual Physiology, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan (K.F., K.Tsunoda); Department of Ophthalmology, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom (N.L.); University of Iowa Institute for Vision Research, Howard Hughes Medical Institute, Iowa City, Iowa (E.M.S.); and Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (K.Tsubota).

Inquiries to Mr Michel Michaelides, University College London, Institute of Ophthalmology, 11-43 Bath St, London EC1V 9EL, United Kingdom; e-mail: michel.michaelides@ucl.ac.uk

- 6) Kato M, Kobayashi R, Watanabe I : Cone dysfunction and supernormal scotopic electroretinogram with a high-intensity stimulus. A report of three cases. *Doc Ophthalmol* 84 : 71-81, 1993.
- 7) Tanimoto N, Usui T, Ichibe M, Takagi M, Hasegawa S, Abe H : PIII and derived PII analysis in a patient with retinal dysfunction with supernormal scotopic ERG. *Doc Ophthalmol* 110 : 219-226, 2005.
- 8) Wissinger B, Dangel S, Jägle H, Hansen L, Baumann B, Rudolph G, et al : Cone dystrophy with supernormal rod response is strictly associated with mutations in *KCNV2*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 751-757, 2008.
- 9) Robson AG, Webster AR, Michaelides M, Downes SM, Cowing JA, Hunt DM, et al : "Cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram" : a comprehensive genotype/phenotype study including fundus autofluorescence and extensive electrophysiology. *Retina* 30 : 51-62, 2010.
- 10) Friedburg C, Wissinger B, Schambeck M, Bonin M, Kohl S, Lorenz B : Long-term follow-up of the human phenotype in three siblings with cone dystrophy associated with a homozygous *p.G461R* mutation of *KCNV2*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 8621-8629, 2011.
- 11) Wissinger B, Schaich S, Baumann B, Bonin M, Jägle H, Friedburg C, et al : Large deletions of the *KCNV2* gene are common in patients with cone dystrophy with supernormal rod response. *Hum Mutat* 32 : 1398-1406, 2011.
- 12) Khan AO, Alrashed M, Alkuraya FS : 'Cone dystrophy with supranormal rod response' in children. *Br J Ophthalmol* 96 : 422-426, 2012.
- 13) Zohor D, Kohl S, Wissinger B, Zrenner E, Jägle H : Rod and cone function in patients with *KCNV2* retinopathy. *PLoS One* 7 : e46762, 2012.
- 14) Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M : International Society for Clinical Electrophysiology of Vision : ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol* 118 : 69-77, 2009.
- 15) Fernández EJ, Hermann B, Povazay B, Unterhuber A, Sattmann H, Hofer B, et al : Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pan-correction for cellular imaging of the living human retina. *Opt Express* 16 : 11083-11094, 2008.
- 16) Spaide RF, Curcio CA : Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography : literature review and model. *Retina* 31 : 1609-1619, 2011.
- 17) Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Chen R, et al : Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 1571-1579, 2008.
- 18) Lipton SA, Rasmussen II, Dowling JE : Electrical and adaptive properties of rod photoreceptors in *Bufo marinus*. II. Effects of cyclic nucleotides and prostaglandins. *J Gen Physiol* 70 : 771-791, 1977.
- 19) Nicol GD, Miller WH : Cyclic GMP injected into retinal rod outer segments increases latency and amplitude of response to illumination. *Proc Natl Acad Sci USA* 75 : 5217-5220, 1978.
- 20) Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y : Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 129 : 1099-1101, 2011.
- 21) Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, et al : Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP111* gene. *Retina* 32 : 1135-1147, 2012.
- 22) Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, Bird AC, Webster AR, Moore AT, et al : Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence : a review and update. *Doc Ophthalmol* 116 : 79-89, 2008.
- 23) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Miyake Y : Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 129 : 597-602, 2011.

本疾患は進行性であり、初期には正常に見える黄斑部も経過とともに萎縮を来す症例が報告されている⁶⁾。ただし今回の報告のうち、経過観察期間中に視力が低下した症例3では、視力低下の時期に一致した眼底変化は観察されなかった。一方、症例4では最終的に黄斑部に顆粒状変化が認められているが、眼底変化と視力低下の時期との関連は不明である。本疾患においては眼底所見のみからその進行度を予測することは非常に困難といえる。

5. OCT 所見について

Sergouniotis らは本疾患12例についてスペクトラルドメイン OCT による観察を行い、特に中心窩付近の IS/OS ラインに注目した所見を報告している。すなわち、中心窩の異常所見はその進行度によって、① IS/OS ラインの不連続化、② IS/OS ラインの欠損、③ 中心窩網膜厚の菲薄化を伴う IS/OS ラインの欠損、および④ 網膜外層と網膜色素上皮層の全体的な異常、である。また、10代の症例でも IS/OS ラインの不連続化および消失がみられ、早期の段階でも OCT の異常所見は観察されると述べている¹⁾。

今回の症例では、全例において COST ラインが中心窩付近で消失しており、特に症例3、4では黄斑部全体で消失していた(図4)。また中心窩の IS/OS ラインについては、症例1、2では不明瞭ながらも残存しているものの、症例3、4では完全に分断、消失していた。また、全例において中心窩網膜厚が菲薄化していた。なお、網膜色素上皮層および網膜内層に異常がみられた症例はなかった。

Sergouniotis らは、本疾患の OCT 異常が中心窩付近に限局してみられると報告している¹⁾。しかし我々の観察では、全症例において中心窩よりも広い領域において IS/OS ラインの不明瞭化がみられ、また COST ラインは消失していた。視細胞機能を最も敏感に反映すると考えられる COST ラインについての記載は Sergouniotis らの論文にはない^{20,21)}。COST ラインは錐体視細胞外節と網膜色素上皮の接合部に相当し、全例において COST ラインに異常がみられたことは、この所見が網膜視細胞に異常があることを疑うための重要なサインであることを示している。また、中心窩の IS/OS ラインが完全に消失している症例3、4は特に視力が低下している症例であり、中心窩における IS/OS ラインの形態が中心視力と相関がある可能性が示された。これらの所見は本疾患の診断のみならず、進行度の評価にも有用であるといえる。

6. FAF 所見について

Robson らは10歳から59歳までの15例について FAF による観察を行い、中心窩周囲にみられる小さな輪状の過蛍光が最も特徴的な所見であるとしている。さらに年齢が高くなるにつれ、そのさらに外周に網膜色素上皮萎縮による輪状の過蛍光を随伴したり、萎縮によって中心

窩全体が低蛍光を呈する症例がみられるとしている⁸⁾。

今回の症例1、2、3は、いずれも Robson らによる初期の病変として特徴的な FAF 所見であり、症例4でみられる顆粒状の過蛍光はその進行形と思われる所見であった(図5)。これらの FAF 所見は他の黄斑ジストロフィなどでもみられ本疾患に特異的なものではないが^{22,23)}、黄斑部異常を早期に診断する方法として、FAF は大変有用であると考えられた。

遺伝子検査によって確定した「桿体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ(KCNV2関連網膜症)」4症例について、その臨床的特徴および長期経過を紹介し、国内外の報告と比較した。本疾患は検眼鏡的検査や FA における異常所見が軽微であり、ERG に精通していなければ網膜異常の検出が困難なため、しばしば弱視、非器質性(心因性)視力障害などと間違われる傾向があった。しかし、羞明、眼振などの特徴的な症状に加えて、OCT、FAF などの画像所見にも早期から異常がみられることから、網膜における何らかの異常を見抜くことは決して困難ではない。眼底所見の異常が明らかでないにもかかわらず視力が不良の小児を診察する際には、本疾患のような「検眼鏡的所見の正常な錐体ジストロフィ」を常に念頭に置く必要がある。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ: Cone dystrophy, nyctalopia, and supernormal rod responses. A new retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 101: 718-724. 1983.
- 2) Michaelides M, Holder GE, Webster AR, Hunt DM, Bird AC, Fitzke FW, et al: A detailed phenotypic study of "cone dystrophy with supernormal rod ERG". *Br J Ophthalmol* 89: 332-339. 2005.
- 3) Wu H, Cowing JA, Michaelides M, Wilkie SE, Jeffery G, Jenkins SA, et al: Mutations in the gene *KCNV2* encoding a voltage-gated potassium channel subunit cause "cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram" in humans. *Am J Hum Genet* 79: 574-579. 2006.
- 4) Sergouniotis PI, Holder GE, Robson AG, Michaelides M, Webster AR, Moore AT: High-resolution optical coherence tomography imaging in *KCNV2* retinopathy. *Br J Ophthalmol* 96: 213-217. 2012.
- 5) Yagasaki K, Miyake Y, Litao RE, Ichikawa K: Two cases of retinal degeneration with an unusual form of electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 63: 73-82. 1986.

我が国では Yagasaki らが本疾患の 2 家系 2 症例について、Kato らが 3 家系 3 症例について既に報告している^{3,6)}。いずれの報告も Wu らの報告以前のものであり遺伝子解析は行われていないが、特徴的な ERG 所見から KCNV2 関連網膜症と推定される。これら 5 症例の臨床的特徴を、今回の症例とともに表 1 にまとめた。なお、2005 年に Tanimoto らの報告した症例は、本論文の症例 4 と同一患者である⁷⁾。

1. 自覚症状について

本疾患に特徴的とされる自覚症状のうち、視力低下は全例で認められ、蓋明は症例 1, 2 および 3 で、また夜盲は軽症のものも含めると全例で認められた。ただし、蓋明および夜盲の訴えの強さにはかなりの個人差があるようであった。Wissinger らの報告によると、KCNV2 関連網膜症の患者 16 症例のうち 7 例において夜盲が認められた⁸⁾。また、Robson らの報告によると、KCNV2 関連網膜症の患者 24 症例のうち 14 例において蓋明を認め、13 例において夜盲を認めた。その中には蓋明および夜盲をともに自覚する患者も、どちらか一方のみを自覚する患者もいた⁹⁾。当初は、夜盲は後期になるまで自覚しないと報告されており²⁾、実際に本報告の症例 3 でも視力低下からかなりの期間を経て夜盲を自覚している。しかし Robson らは夜盲が最初の自覚症状であった例を報告しており、自覚症状の組み合わせや出現時期は症例によってさまざまのようである⁹⁾。

眼振については本報告では症例 3 でのみ認められ、視力の低下とともに眼振は増悪していた。Wissinger らの報告によると、患者 16 症例のうち 10 例において眼振が認められた⁸⁾。また、Khan らが遺伝子検査によって診断した 2 歳から 8 歳までの小児患者 9 症例について自覚症状を検討したところ、眼振のほか、頭位異常、頭を振る動作などが本疾患に特徴的な症状であり、早期診断のための重要な兆候であるとしている。またいくつかの症例では、これらの症状は数年間の経過観察期間中に軽減もしくは消失したと報告している¹²⁾。本報告の症例 3 以外の症例では眼振は認められず、また母親の間診においても乳幼少期に眼振がみられたとの報告はなかった。しかし、眼振が比較的頻度の高い症状であることを考えると、各症例においても発症初期に眼振が出現しており、経過とともに自然消失した可能性は否定できない。

2. 視力の推移について

Yagasaki らによる本邦最初の報告では約 6 年間の経過観察が行われているが、2 症例の矯正視力はいずれも初診時から (0.1) 程度と不良であり、このため経過観察期間中に明らかな視力の変化は観察されていない⁵⁾ (表 1)。

今回の症例における視力の長期経過について、症例 1, 2 ではそれぞれ 24 歳、17 歳までの経過観察期間中に明らかな増悪はみられず、最終検査時に (0.6) 以上の矯正視力を維持していた (図 6)。その一方で、症例 3 は 12

歳頃から徐々に視力低下が進行し、最終検査時 (17 歳) には右 (0.1)、左 (0.08) となっていた。また症例 4 も 11 歳頃から徐々に視力低下が進行し、最終検査時 (21 歳) には右 (0.2)、左 (0.2) となっていた。

Wissinger らは、長期間 (3 年間~24 年間) 経過観察してきた 7 症例のうち、4 例では視力が変化せず、3 例では中心窩の萎縮とともに視力が低下したと報告している⁸⁾。また、Wissinger ら (16 例)、および Robson ら (24 例) の多数例の報告を合わせても、30 歳以上で矯正視力が (0.3) 以上の症例は存在しなかった^{8,9)}。すなわち、本疾患において視力は徐々に増悪していく傾向があり、最終的には (0.2) 以下まで低下するのが一般的と思われる。現在視力が比較的良好な症例 1, 2 についても、今後の視力の推移について注意深く見守る必要がある。

なお、強い蓋明を自覚する患者においては、視力測定時の条件に注意する必要がある。すなわち通常の電光掲示板を用いた視力表では、背景光のまぶしさのために測定値が大きく低下することがある。このため、ピンホール視力を測定したり、手持ちの字ひとつ視力表や近視視力表を用いて背景光の影響をなくしたりするなど、いくつかの方法を使って矯正視力を判定する必要がある。

3. 視野所見について

今回の症例については、全例において中心部から中間周辺部にかけての内部インプターの狭窄が認められた (図 2)。また、症例によって Mariotte 盲点の拡大や求心性狭窄などさまざまな傾向がみられた。過去の報告においても同様の視野所見が示されているが、そのパターンは個々の症例によって異なる傾向がみられた^{6,10,12)}。症状の進行程度や蓋明の自覚の有無などによって、視野検査の結果も左右されやすい可能性が考えられた。

4. 眼底所見について

症例 1~3 では初診時から現在に至るまで黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられるのみで経過観察期間中に明らかな変化はなかった (図 3)。症例 4 では、経過観察期間中に黄斑部周囲に黄色の顆粒状変化が現れたが、中心窩に明らかな変性はみられなかった。本邦における Yagasaki らの報告では 1 例に bull's eye 様の黄斑部変性が、また Kato らの報告では 2 例に黄斑部の顆粒状変化がみられていた^{3,6)}。本報告における眼底の異常所見は、これまでの国内の報告と比較すると軽微なものが多かった。

Wissinger らの報告では 16 症例中 6 例で眼底は正常とされ、それ以外は中心窩の顆粒状変化および萎縮から、後極部を超えた広範囲の網膜色素萎縮まで異常所見はさまざまであった⁸⁾。Robson らの報告では 24 症例中 5 例においてのみ眼底は正常とされた。それ以外の症例では黄斑部の網膜色素上皮における色調不整や顆粒状変化など軽微なものから、黄斑部萎縮や視神経乳頭蒼白など重篤なものまで多彩な所見がみられていた⁹⁾。

表 1 本邦における「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」の臨床所見

| 症例 | 経過観察期間(歳) | 性別 | 検査時年齢 | 視力低下以外の症状 羞明 夜盲 眼振 | 矯正視力の経過 (等価球面度数) | 眼底所見 | KCNV2 遺伝子変異 |
|----------------------|-----------|----|-------|-----------------------|--|-------------------------------|--|
| (本報告) | | | | | | | |
| 1 | 9~24 | 女 | 9歳 | - + - | 右 = (0.7 × -2.25 D) 左 = (0.7 × -2.875 D) | 黄斑部網膜色素上皮の軽度色調不整 | Compound heterozygous [c. 529 T>C] ; [c. 1381 G>A] |
| | | | 24歳 | ± + - | 右 = (0.6 × -5.625 D) 左 = (0.7 × -6.50 D) | 同上 | |
| 2 | 7~17 | 男 | 7歳 | + - - | 右 = (0.6 × -0.625 D) 左 = (0.5 × -0.75) | 黄斑部網膜色素上皮の軽度色調不整 | Compound heterozygous [c. 529 T>C] ; [c. 1381 G>A] |
| | | | 17歳 | + + - | 右 = (0.7 × -0.75 D) 左 = 0.7(矯正不能) | 同上 | |
| 3 | 2~17 | 女 | 4歳 | - - + | 右 = (0.3 × -1.25 D) 左 = (0.3 × -1.25 D) | 黄斑部網膜色素上皮の軽度色調不整 | Complex homozygous [c. 80 G>A] ; [c. 617 G>C] |
| | | | 17歳 | + + + | 右 = (0.1 × -7.75 D) 左 = (0.08 × -4.50 D) | 同上 | |
| 4 | 9~21 | 女 | 9歳 | - - - | 右 = (0.7 × 0.00 D) 左 = (0.7 × -1.50 D) | 黄斑部網膜色素上皮の軽度色調不整 | Compound heterozygous [c. 529 T>C] ; [c. 1381 G>A] |
| | | | 21歳 | - + - | 右 = (0.2 × -4.375 D) 左 = (0.2 × -4.00 D) | 上記の所見に加え、黄斑部周囲の顆粒状変化が経過観察中に出現 | |
| (Yagasaki ら, 1986 年) | | | | | | | |
| 1 | | 女 | 15歳 | + + - | 右 = (0.1 × -7.00 D) 左 = (0.15 × -2.00 D) | 黄斑部の bull's eye 様変化 | |
| 2 | | 女 | 11歳 | + + + | 右 = (0.09 × -8.00 D) 左 = (0.1 × -8.00 D) | 網膜周辺部の異常な金色の反射、黄斑部は正常 | |
| (Kato ら, 1993 年) | | | | | | | |
| 1 | | 男 | 15歳 | - - - | 右 = (0.15 × -4.125 D) 左 = (0.15 × -3.875 D) | 黄斑部の顆粒状変化、網膜血管の軽度の狭細化 | |
| 2 | | 男 | 6歳 | - - + | 右 = (0.2 × +0.25 D) 左 = (0.1 × +0.25 D) | 黄斑部の顆粒状変化、網膜血管の軽度の狭細化 | |
| 3 | | 男 | 5歳 | - - - | 右 = (0.15 × -0.75 D) 左 = (0.8 × -2.00 D) | 網膜血管の軽度の狭細化、黄斑部は正常 | |

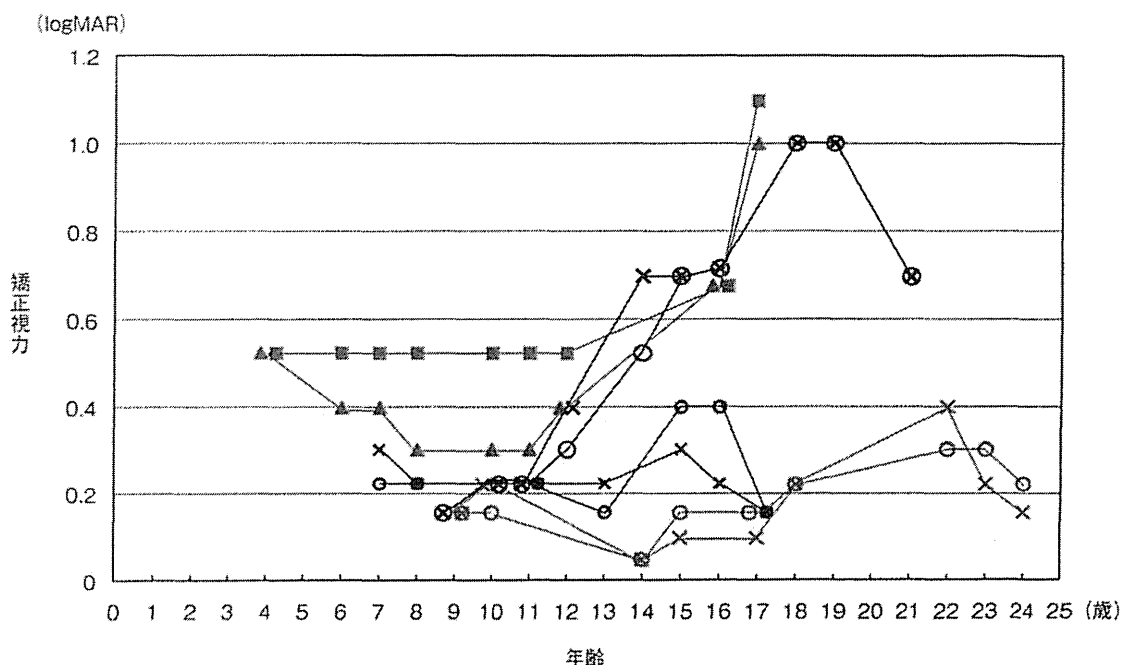


図 6 各症例における矯正視力の経時的変化(logMAR 値)。

○：症例 1 右眼，×：症例 1 左眼，○：症例 2 右眼，×：症例 2 左眼，▲：症例 3 右眼，■：症例 3 左眼，○：症例 4 右眼，×：症例 4 左眼。

6) 遺伝子検査

2つのアミノ酸置換を、それぞれホモ接合で認めた(c. 80 G>A, および c. 617 G>C)。

症例 4: 21 歳, 女性。

主訴: 視力低下。

既往歴: 特になし。

家族歴: 特になし。

発症および経過: 幼稚園で両眼の視力不良を指摘され、3歳時に近医を受診した。3歳時の矯正視力は両眼とも(0.3)程度であったが、4歳時には右(0.7)、左(0.7)となり、経過観察されていた。9歳時に新潟大学病院眼科を受診したところ、矯正視力は右(0.7×-0.50 D⊂cyl-1.00 D Ax 155°)、左(0.7×-1.00 D⊂cyl-1.00 D Ax 40°)であった。色覚検査では、TMC表はすべて読めず、石原式色覚検査表では21表中4表のみ正解であった。両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。頭部 magnetic resonance imaging(MRI)は正常であった。全視野 ERG にて、桿体反応におけるb波の減弱と最大応答におけるb波の振幅増強が認められ、「桿体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。経過観察中の矯正視力は、11歳時に右(0.5)、左(0.4)、12歳時に右(0.3)、左(0.2)、15歳時に右(0.2)、左(0.2)と徐々に悪化した。最終矯正視力は21歳時で、右(0.2×-3.75 D⊂cyl-1.25 D Ax 125°)、左(0.2×-3.25 D⊂cyl-1.50 D Ax 61°)である。また、年齢とともに両眼の黄斑部に顆粒状の色調変化を認めるようになった。

なお、最近軽度の夜盲を自覚しているが、羞明は自覚しないとのことであった。

最終検査所見:

1) ERG(図1)および眼球電位図(electro-oculogram: EOG)²⁾

Dark-adapted 0.01 においてはb波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた。Dark-adapted 30.0 では本疾患に特徴的な矩形a波と、大きな振幅のb波を認めた。Light-adapted 3.0 においてはa波、b波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた。30 Hz-flicker においては、頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いながら残存していた。また、EOGではL/D比が右2.5、左2.6と正常であった。

2) GP(図2)

両眼において、視野中心部から50度にかけての広範な領域で内部インプターの狭窄を認めた。

3) 眼底(図3)

黄斑部の網膜色素上皮の色調が不整であり、黄斑部周囲に細かい黄色顆粒状変化を認めた。この顆粒状変化は11年前には明らかでなく、年齢とともに顕在化した。

4) OCT(図4)

スペクトラルドメイン OCT(3D-OCT-2000: トプコン、東京)を用いて散瞳下で撮影した。IS/OS ラインは後極

部全域で不明瞭化しており、特に中心窩では断裂していた。COST ラインは黄斑部において消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

5) FAF(図5)およびフルオレセイン蛍光眼底造影(FA)

FAF では中心窩に淡い過蛍光を認めた。また黄斑周囲に、黄色の顆粒状変化に一致した点状過蛍光を認めた。10歳時に撮影したFAでは明らかな異常を認めなかった。

6) 遺伝子検査

症例 1, 2 と同様に、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c. 529 T>C, および c. 1381 G>A)。

III 考 按

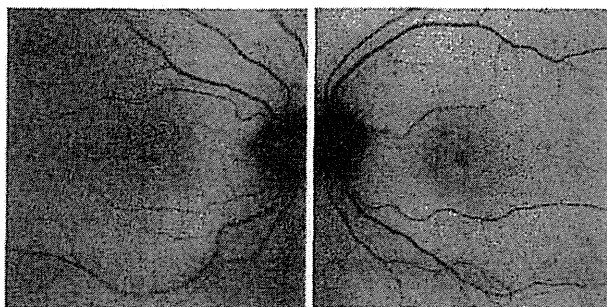
Gouras らは1983年に最初の兄弟症例を紹介した際、本疾患の主な症状として「視力低下、色覚異常、中心暗点、羞明および軽度の夜盲」を挙げ、症状は進行性であり、発症には劣性遺伝が関与しているとしている¹⁾。ERG については、「暗順応下b波は弱い光に対して減弱しているが、刺激強度の増加とともに supernormal となる。さらに錐体系 ERG では著明な減弱がみられる」と述べている。また、眼底所見については「中心窩反射の消失および黄斑部の顆粒状変化」を挙げている。当時 Gouras らは動物実験のデータをもとに、本疾患の機序として「cyclic nucleotide phosphodiesterase の減少による、細胞内 cyclic GMP 濃度の上昇」を想定していたが⁴⁾⁵⁾⁶⁾、患者の血液および尿の検査結果はこの仮説を支持するものではなかった¹⁾⁵⁾⁷⁾。2006年にWu らは、劣性遺伝家系における調査により本疾患の原因遺伝子として *KCNV2* を同定した⁸⁾。*KCNV2* とは、錐体および桿体視細胞の内節に多く発現する電位依存性カリウムチャネルのサブユニット(Kv8.2)をコードする遺伝子で、その変異によりカリウムチャネルの完全または部分的な機能低下が生じる。なぜ *KCNV2* 遺伝子変異によって本疾患に特徴的な ERG パターンがみられるのか、いまだに明確な答えは得られていない。

その後欧米を中心に、分子遺伝学的に確定診断された症例が数多く報告されたが、それらに記載された臨床症状はいずれも Gouras らの初期の報告に概ね一致したものであった⁴⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。すなわち、視力は幼児期より不良であり、30歳までには矯正視力が(0.1)程度まで低下している例が多い。羞明は初期から強く自覚することが多いが、夜盲は後期になって出現することもある。屈折に関しては軽度ないし中等度近視の傾向がある²⁾。眼底所見については、黄斑部の反射が悪く網膜色素上皮の色調に不整がみられる程度の軽度のものから、黄斑部に強い萎縮を来すものまで幅広く存在する。

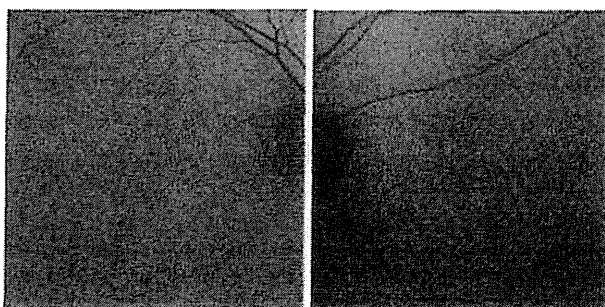
正常例 (26歳, 男性)



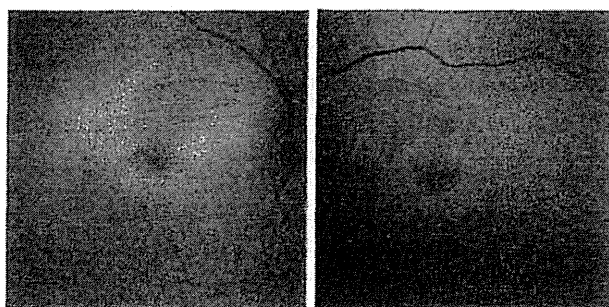
症例1 FAF (23歳時)



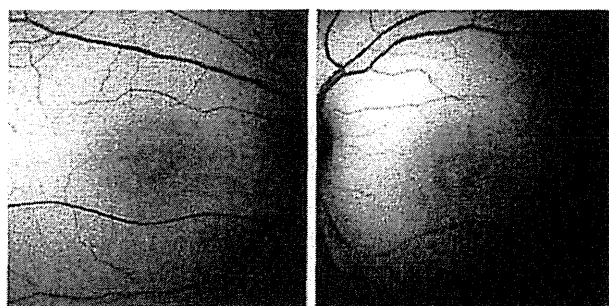
症例2 FAF (17歳時)



症例3 FAF (17歳時)



症例4 FAF (21歳時)



症例4 FA (10歳時)

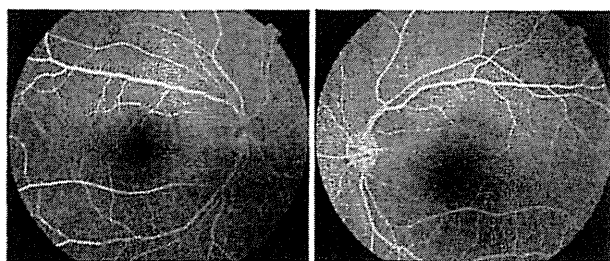


図 5 各症例および正常例の眼底自発蛍光 (FAF) 所見. 症例 4 におけるフルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) 所見.

症例 1, 2, 3 では中心窩周囲に小さな輪状の過蛍光を認めた. 症例 4 では中心窩の淡い過蛍光と黄斑周囲の黄色の顆粒状変化に一致した点状過蛍光を認めた. 症例 4 における FA 所見 (10 歳時) は正常であった. なお, 症例 1, 2, 3 においては強い羞明のため測定中の固視が困難であった. このため通常よりも励起光量を下げて測定を行った.

最終検査所見:

1) ERG (図 1)

Dark-adapted 0.01 においては b 波の振幅低下と頂点潜時の延長を認めた. Dark-adapted 30.0 では本疾患に特徴的な矩形 a 波と, 大きな振幅の b 波を認めた. Light-adapted 3.0 においては a 波, b 波の振幅低下と頂点潜時延長を認めた. 30 Hz-flicker においては, 頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いながら残存していた.

2) GP (図 2)

両眼において軽度の求心性狭窄を認め, また Mariotte 盲点の拡大を認めた.

3) 眼底 (図 3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた. 6 年前の所見と比べて著変はなかった.

4) OCT (図 4)

IS/OS ラインは後極部全域で不明瞭化しており, 特に中心窩では完全に消失していた. COST ラインは後極部全域で消失していた. また, 中心窩網膜厚は菲薄化していた. 網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった.

5) FAF (図 5)

中心窩の周囲に, 境界不鮮明な輪状の過蛍光を認めた.

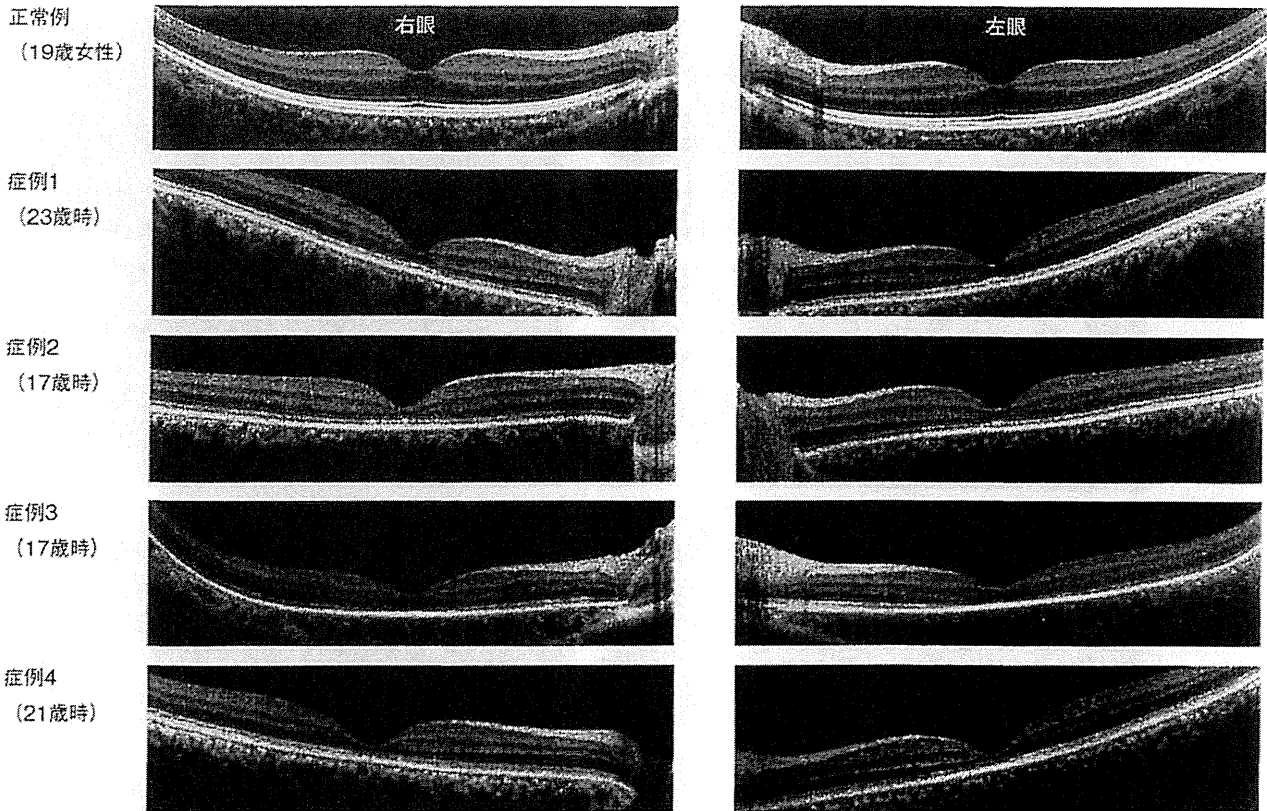


図4 各症例および正常例のスペクトラルドメイン光干渉断層計(OCT)所見。

全症例において、IS/OSラインは後極部の広範囲で不明瞭化していた。中心窩に注目すると、IS/OSラインは症例1, 2では不明瞭化しており、症例3, 4では消失または断裂していた。COSTラインは症例1, 2では中心窩近くで消失し、症例3, 4では黄斑部で広く消失していた。全症例において中心窩の網膜厚は菲薄化していたが、網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

3) 眼底(図3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた。6年前の所見と比べて著変はなかった。

4) OCT(図4)

IS/OSラインは後極部全域で境界がやや不明瞭であるが、分断、消失などの所見はみられなかった。COSTラインは中心窩付近で消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

5) FAF(図5)

中心窩の周囲に、小さな輪状の過蛍光を認めた。

6) 遺伝子検査

症例1と同様に、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c.529 T>C, および c.1381 G>A)。

症例3: 17歳、女性。

主訴: 視力低下, 羞明, 夜盲。

既往歴: 特になし。

家族歴: 両親はいとこ同士ではないが、遠い親戚とのことである。

発症および経過: 生後1歳2か月頃に家族が左眼の眼振に気づき、2歳時に平和眼科を受診した。眼位はほぼ正位で潜伏眼振を認めた。4歳時の矯正視力は右(0.3×

-0.50 D ⊙ cyl - 2.50 D Ax 165°), 左(0.3× ⊙ cyl - 2.50 D Ax 15°)であった。色覚検査(幼児用および学童用石原式色覚検査表)は全表不正解であった。11歳時の矯正視力は右(0.5× - 5.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 165°), 左(0.3× - 3.50 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 10°)であったが、16歳時には右(0.2× - 6.75 D ⊙ cyl - 3.50 D Ax 165°), 左(0.2× - 4.50 D ⊙ cyl - 2.50 D Ax 10°)に低下していた。またその頃より眼振が増強し、顕性眼振がみられるようになっていた。17歳時に精査目的にて東京医療センターを受診。初診時の矯正視力は右(0.1× - 6.50 D ⊙ cyl - 3.75 D Ax 175°), 左(0.08× - 4.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 170°)であった。水平眼振を認めたが、両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。全視野ERGの特徴的所見から「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。最終矯正視力は17歳時で右(0.1× - 6.00 D ⊙ cyl - 3.50 D Ax 175°), 左(0.08× - 3.00 D ⊙ cyl - 3.00 D Ax 170°)である。

なお、羞明は10歳頃から自覚するようになり、最近になって軽度の夜盲を自覚するようになったとのことである。

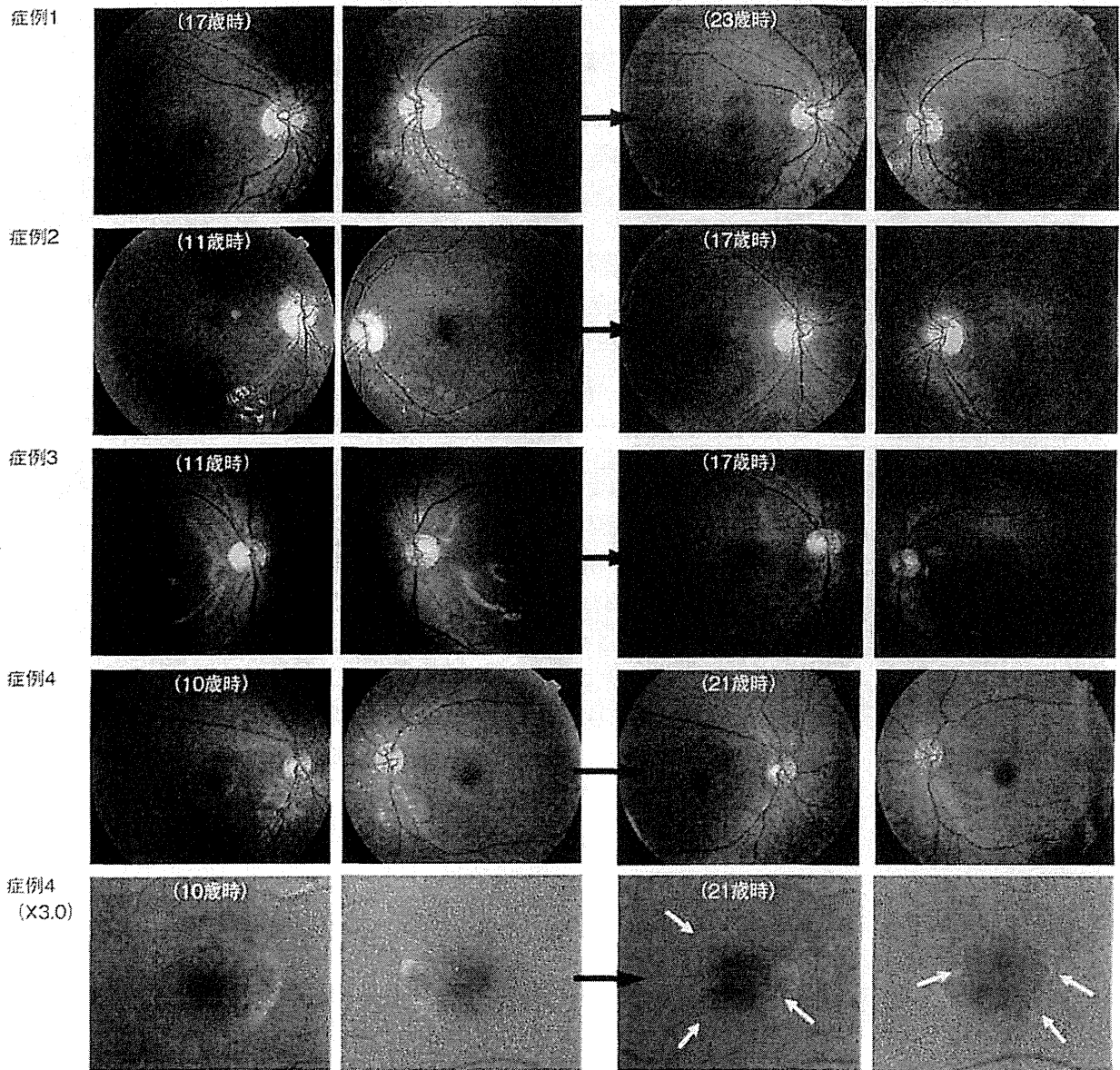


図 3 各症例における眼底所見の経時的変化。

全例において黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めたが、症例 1, 2, 3 では経過観察期間中に明らかな変化はなかった。症例 4 では、10 歳時には明らかでなかった黄斑部周囲の黄色顆粒状変化が 21 歳時には顕在化していた(白矢印)。

cyl-0.50 D Ax 20°)。色覚検査では、TMC 表と石原式色覚検査表のすべての表が読めなかった。両眼の前眼部、中間透光体および眼底に明らかな異常はみられなかった。13 歳時に精査目的にて東京医療センターを受診。初診時の矯正視力は右(1.0×cyl-0.50 D Ax 130°)、左 1.0(矯正不能)。両眼の前眼部および中間透光体に異常なく、眼底は黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整がみられる以外は概ね正常であった。全視野 ERG では症例 1 と同様の特徴的所見を呈し、「杆体反応の増強を伴う錐体ジストロフィ」と診断した。最終矯正視力は 17 歳時で右(0.7×cyl-1.50 D Ax 140°)、左 0.7(矯正不能)である。

なお、羞明は初期から強く自覚しているが、夜盲の自

覚は軽度であるとのことであった。

最終検査所見：

1) ERG(図 1)

Dark-adapted 0.01 における反応はほぼ消失しており、Dark-adapted 30.0 では本疾患に特徴的な矩形 a 波と、大きな振幅の b 波を認めた。Light-adapted 3.0 における反応はほぼ消失していた。30 Hz-flicker においては、頂点潜時の延長を認めるものの振幅は弱いながら残存していた。

2) GP(図 2)

両眼において、視野中心部から 50 度にかけての広範な領域で内部インプターの狭窄を認めた。また、Mariotte 盲点の拡大を認めた。

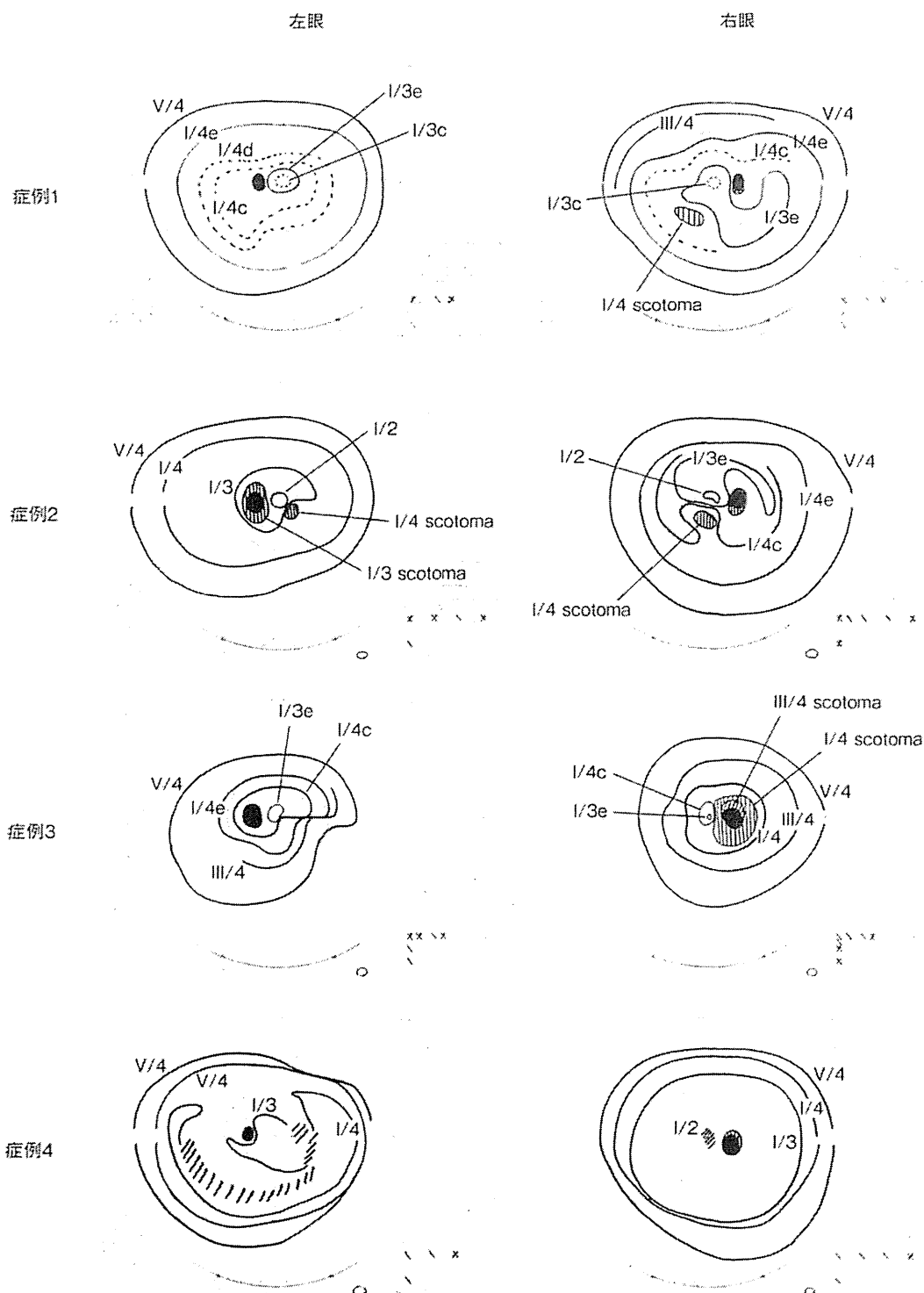


図 2 各症例の Goldmann 視野(GP)所見.

全例において、中心部から中間周辺部にかけての内部イソプターの狭窄が認められた。また症例 2, 3 では Mariotte 盲点の拡大が、症例 3 では求心性狭窄がみられるなど視野所見は多彩であった。

比較した(以下、すべての症例も同様)。解析の結果、2つのアミノ酸置換による複合ヘテロの変異を認めた(c. 529 T>C, および c. 1381 G>A)。

症例 2: 17 歳, 男性(症例 1 の弟)。

主訴: 視力低下, 羞明。

既往歴: 特になし。

家族歴: 姉(症例 1)に同様の眼症状が生じている。

発症および経過: 保育園で両眼の視力低下を指摘され某大学病院眼科を受診した。原因は分からず、眼鏡を処方されてしばらく経過観察されたが改善はみられなかった。7 歳時に平和眼科を受診した。矯正視力は右(0.6×+1.00 DCyl-0.75 D Ax 130°), 左(0.5×+1.00 DC

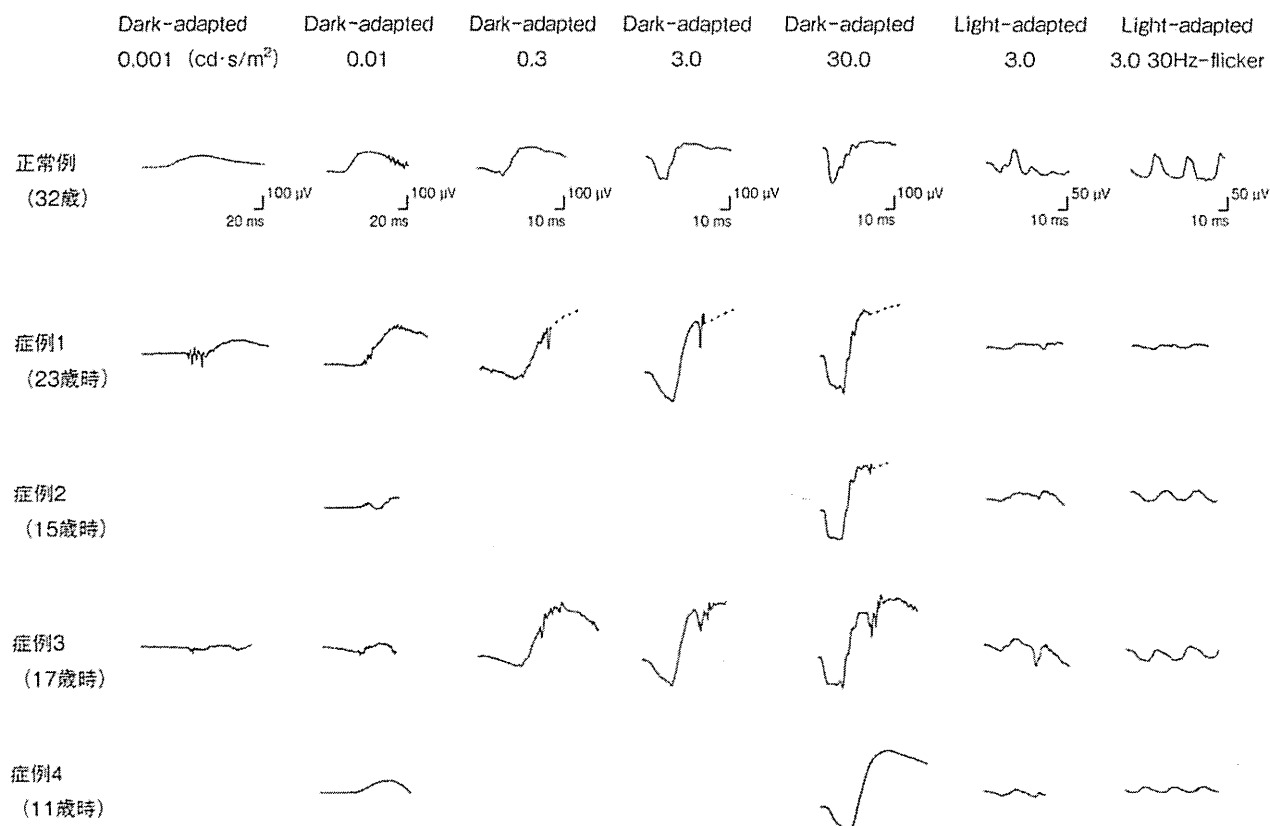


図 1 各症例および正常例の網膜電図(ERG)所見。

暗順応下では、各症例とも b 波の頂点潜時が著明に延長しているが、振幅はフラッシュ強度の増強に伴い正常予測値を超えて増大していた。また、最大応答(Dark-adapted 30.0)では本疾患に特徴的な矩形 a 波を認めた。明順応下では、症例によって反応が減弱、ないしはほぼ消失していた。

最終検査所見：

1) ERG(図 1)

30 分間の暗順応ののち、ISCEV standard に準じた桿体反応(Dark-adapted 0.01)より 1.0 log 低いフラッシュ光(Dark-adapted 0.001)から、順次光量を増やして最大応答(Dark-adapted 30.0)まで記録した。さらに 15 分間の明順応(背景光 30.0 cd/m²)ののち、錐体反応(Light-adapted 3.0 および Light-adapted 3.0 30 Hz-flicker)を記録した(以下、すべての症例も同様。ただし、症例 2, 4 では一部の刺激強度を省略)。正常例と比べて、桿体反応の頂点潜時が著明に延長していたが、振幅はフラッシュ強度の増強に伴い正常予測値を超えて増大していた。また、最大応答では、本疾患に特徴的な矩形 a 波と、大きな振幅の b 波を認めた。錐体反応においては反応がほぼ消失していた。

2) GP(図 2)

両眼において、視野中心部から 50 度にかけての広範な領域で内部インプターの狭窄を認めた。

3) 眼底(図 3)

黄斑部の網膜色素上皮に軽度の色調不整を認めた。6 年前の所見と比べて著変はなかった。

4) OCT(図 4)

スペクトラルドメイン OCT(Cirrus HD-OCT, version 5.1; Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)を用いて散瞳下で撮影した(以下、症例 2, 3 も同様)。視細胞内節外節接合部(IS/OS ライン)^{15,16}は後極部全域で境界がやや不明瞭であるが、分断、消失などの所見はみられなかった。錐体細胞外節端(COST ライン)^{16,17}は中心窩付近で消失していた。また、中心窩網膜厚は菲薄化していた。網膜色素上皮層および網膜内層に異常はみられなかった。

5) FAF(図 5)

共焦点レーザー走査型眼底撮影装置(HRA2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)(励起光 488 nm, バリアフィルター 500 nm)を用いて散瞳下にて撮影した(以下、すべての症例も同様)。中心窩の周囲に、小さな輪状の過蛍光を認めた。

6) 遺伝子検査

遺伝子検査については東京医療センターおよび新潟大学における倫理委員会で承認された内容に従い、インフォームド・コンセントを得たうえで行った。末梢静脈血からゲノム DNA を抽出し、KCNV2 遺伝子のエクソン領域の塩基配列を Sanger 法により決定し、正常型と