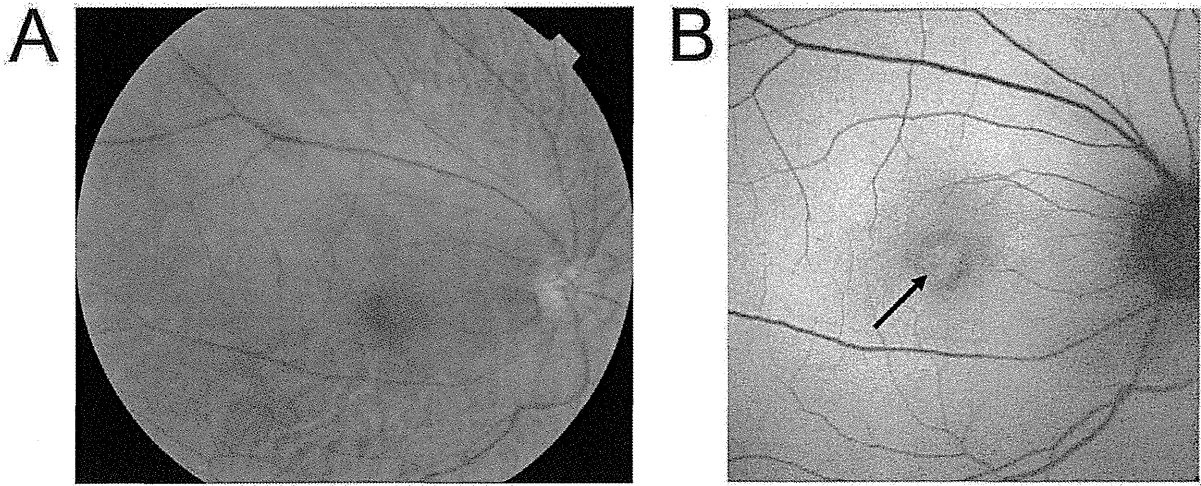


**FIGURE 2.** Color fundus photograph (**A**), fundus autofluorescence (AF) image (**B**), multifocal ERG (**C**) and OCT (**D**) from a patient with OMD (30 year-old male. Best-corrected visual acuity; 0.6(OD), 0.5(OS). *RP1L1* p.Arg45Trp Heterozygous).

AF image shows faint increased AF at the fovea (**B**, *arrow*). Trace arrays of multifocal ERGs revealed reduced responses in the central locus (**C**). In the OCT, the cone outer segment tip (COST) line is not present over the entire macula but is present in the peri-macular regions (**D**, *arrow*). The ellipsoid of photoreceptor inner segment (ISe) line is blurred at the fovea, but clearly observed in the peri-macular regions (**D**, *arrow*). The retinal pigment epithelium (RPE) is normal in the entire region.



**FIGURE 3.** Color fundus photograph (A) and fundus autofluorescence (AF) image (B) from a patient with OMD (71 year-old female. Best-corrected visual acuity; 0.2(OD), 0.1 (OS). *RP1L1* p.Arg45Trp Heterozygous).

AF image shows a mild increased AF signal at the fovea without a distinct border (B, arrow).

特集 眼と遺伝

## 3. 黄斑ジストロフィ(三宅病を含めて)

角田和繁 藤波 芳

金原出版株式会社

## 3 黄斑ジストロフィ(三宅病を含めて)

角田和繁\* 藤波 芳\*

### はじめに

黄斑ジストロフィ (macular dystrophy) とは、両眼性、進行性の機能障害を網膜黄斑部にきたす疾患の総称である。代表的な疾患として、オカルト黄斑ジストロフィ(三宅病)、スターガルト病 (Stargardt disease)、錐体杆体ジストロフィ (cone rod dystrophy)、卵黄状黄斑ジストロフィ (vitelliform macular dystrophy, ベスト病)、X染色体性若年網膜分離症 (X-linked retinoschisis) などが挙げられる。多くのものが遺伝性と考えられており、これまでに多くの原因遺伝子が報告されている<sup>1)2)</sup>。

これらの疾患分類は主に眼底所見(検眼鏡的所見)や電気生理学的所見を中心とした表現型 (phenotype) をもとに確立されたものである。しかし、症例の集積と分子遺伝学的解析の発展により、いくつかの疾患については表現型をもとにした分類や、遺伝子型 (genotype) をもとにした分類の解釈が、それぞれ大きな広がりを見せるようになってきている。たとえば *ABCA4* 遺伝子変異は、常染色体劣性黄斑ジストロフィ(スターガルト病)、常染色体劣性錐体杆体ジストロフィ、加齢黄斑変

性症などさまざまな表現型を呈することがわかっている。また、錐体(錐体杆体)ジストロフィの表現型に関与する遺伝子異常は、*GUCA1A*, *GU-CY2D*, *CRX*, *RIMS1*, *PROM1*, *ABCA4*, *RPGRIP*, *KCNV2*, *RDH5*, *CNGB3*, *PDE6C*, *PDH6H*, *RPGR* など多数知られており、これらの一部は Leber 黒内障、網膜色素変性症、白点状眼底、杆体一色覚の原因遺伝子としても知られている<sup>1)2)</sup>。すなわち、遺伝性網膜疾患においては臨床診断と遺伝学的診断を1対1の対応関係と考えることができない。現在、遺伝学的病因に対するさまざまな治療法が研究されているが、それらが確立する前に臨床症状と遺伝子異常との関係、すなわち genotype-phenotype correlation の再構築を行い、それぞれの病態に合わせた疾患概念を整理する必要がある。

なお、実際の診療において個々の症例に対して遺伝学的病因検索を行うことは容易ではなく、また現時点では各疾患についての遺伝学的情報も限られている。このため、臨床診断にあたっては症状経過や家族歴を詳細に聴取したうえで、眼底検査、網膜電図 (ERG) や眼電位図 (EOG) などの電気生理学的検査、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT)、フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA)、眼底自発蛍光 (fundus autofluorescence : AF) などの画像検査を包括的に行う必要がある。

本稿では黄斑ジストロフィのなかから、原因遺

\* Kazushige TSUNODA, Kaoru FUJINAMI 東京医療センター・臨床研究センター(感覚器センター)視覚研究部(東京都目黒区)

◎ey words: 黄斑ジストロフィ, オカルト黄斑ジストロフィ, 三宅病, スターガルト病, ベスト病

伝子と疾患との関係が比較的わかりやすく示されているオカルト黄斑ジストロフィ(三宅病), スターガルト病, ベスト病を取り上げ, それぞれの疾患の特徴について紹介する。

## 1 オカルト黄斑ジストロフィ, 三宅病 (occult macular dystrophy)

名古屋大学の三宅養三により, 「眼底所見に異常のみられない優性遺伝形式の黄斑ジストロフィ」として1989年に初めて紹介された<sup>3)</sup>。その後, 正常な眼底所見によって網膜の異常が隠されていることから, オカルト(occult=目に見えない)黄斑ジストロフィと命名された<sup>4)</sup>。本疾患は検眼鏡所見およびFAが正常であるうえに, 全視野ERGにて杆体系, 錐体系ともに正常反応を示すのが特徴である。三宅がこの疾患を発見したのは, 当時自らが開発した黄斑部局所ERGによって黄斑部に限局した網膜の機能低下を証明したことがきっかけとなっている。

その後2010年には, 東京医療センターの研究チームにより原因遺伝子として*RP11* (retinitis pigmentosa 1 like-1)が同定された<sup>5)6)</sup>。これは国内の大家系におけるDNA連鎖解析によって明らかにされたものである。最近では, オカルト黄斑ジストロフィは発見者にちなんで「三宅病(Miyake's disease)」とも呼ばれている。現在までに国内外の施設から複数の変異が報告されている<sup>7)~10)</sup>。最も頻度が高い変異は, エクソン2におけるミスセンス変異(p.Arg45Trp)である。

ヒトにおける*RP11*の機能は完全には明らかにされていないが, 視細胞内節・外節の構造維持, 細胞内輸送に大きな役割を果たしていると考えられている。しかし, 孤発例については*RP11*変異が見つかるケースは少なく, この疾患の病態には*RP11*以外にも複数の原因が関与していると考えられる。実際に孤発例における黄斑部のOCT所見は, *RP11*変異を有する症例に特徴的なパターンをとることが少ない<sup>9)</sup>。また, *RP11*変異を有する症例においても, まれに全視野

ERGにおける錐体反応に若干の振幅低下がみられることがある<sup>8)</sup>。さらに, *RP11*遺伝子のホモ変異によって網膜色素変性が発症するとの報告もあり<sup>10)</sup>。今後, 本疾患における表現型-遺伝子型関連のさらなる解明が期待されている。

以下, 本稿では三宅病のうち, 特に*RP11*変異が原因と考えられる症例の特徴について解説する。

自覚症状の出現時期は10歳頃から60歳以上までと非常に幅があり, 両眼の視力がきわめてゆっくりと低下していくのが特徴である。中心比較暗点を自覚し, 羞明を訴える患者も多い。矯正視力は最終的に0.1程度まで低下することがあるが, 80歳の時点でも1.2の視力を維持している患者もあり, 進行には個体差がある。視野検査では中心比較暗点を検出される。ただしGoldmann動的視野計では, 進行例をのぞいて異常を検出できないことも多い。さらにHumphrey自動視野計を用いた場合でも, 初期には「中心30-2」のプログラムでは中心比較暗点が明瞭に検出できず, 「中心10-2」でようやく暗点が検出される例もある。なお, 黄斑部以外の周辺視野は進行例でも正常に保たれている。

眼底所見は, FA, インドシアニングリーン蛍光眼底造影(indocyanine green angiography: IA)を含めて正常であり, 若年者では, 中心窩反射も明瞭に認められる(図1A)。高齢に至っても網膜色素上皮の変性が現れることはない(図1B)。

全視野ERGでは, 杆体系, 錐体系反応ともに正常に記録されるが, 黄斑部局所ERGあるいは多局所ERGで黄斑部の反応が減弱しており, これが三宅病の確定診断となる(図1C, D)。中心窩のごく狭い領域の機能が残存している場合は視力が正常なこともあるが, その場合でも局所ERGでは異常をきたしている。

OCTで後極部を観察すると, 比較的早い時期から網膜外層構造に異常をきたしていることがわかる<sup>6)</sup>。発症初期の特徴的な変化は, 黄斑部における錐体細胞外節先端部(cone outer segment tip: COST)ラインの消失である(図2)。また,



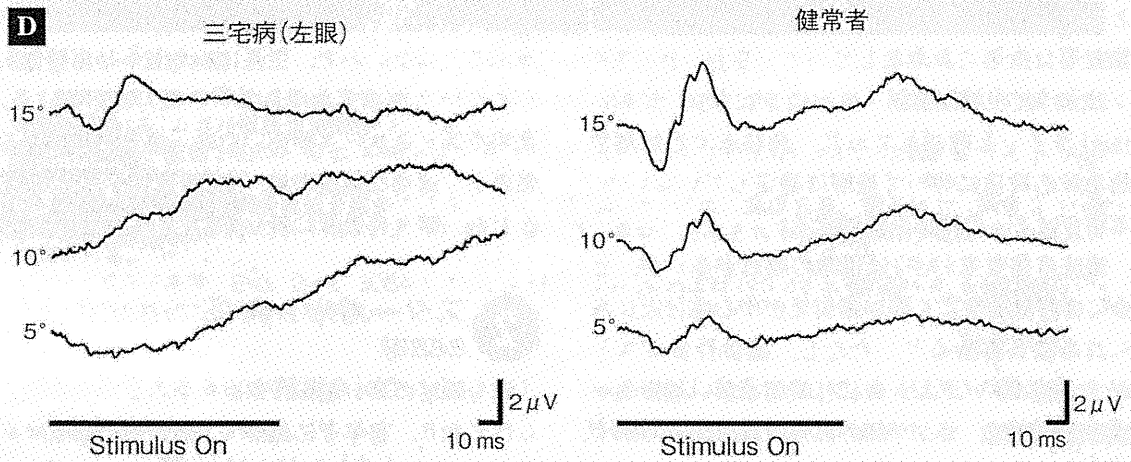
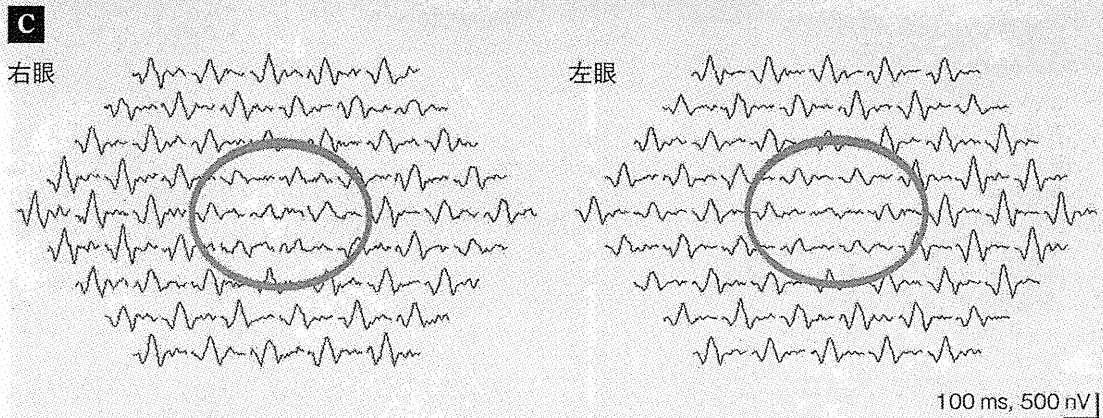
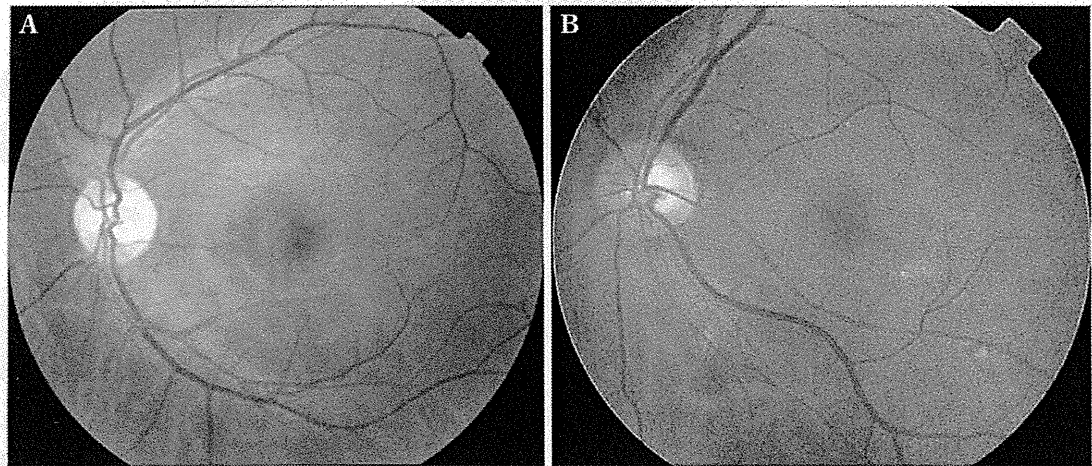
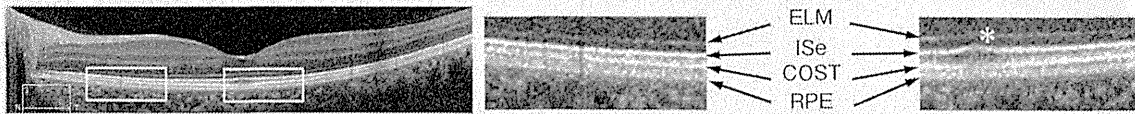


図1 三宅病患者の眼底と ERG

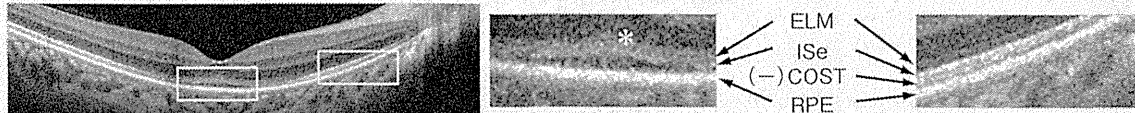
A: 三宅病患者(28歳, 男性, *RP1L1* p.Arg45Trp Heterozygous)の眼底写真。  
 B: 三宅病患者(80歳, 男性, *RP1L1* p.Arg45Trp Heterozygous)の眼底写真。  
 C: Aの患者における多局所 ERG。両眼において, 黄斑部に相当する領域での振幅低下がみられる(丸で囲まれた部分)。  
 D: Aの患者における黄斑部局所 ERG。5度, 10度, 15度の刺激に対する応答がいずれも減弱している。

**A** 健常者(22歳, 女性)



**B** 三宅病(p.Arg45Trp)

①自覚症状出現から10年(57歳, 女性)



②自覚症状出現から63年(83歳, 男性)

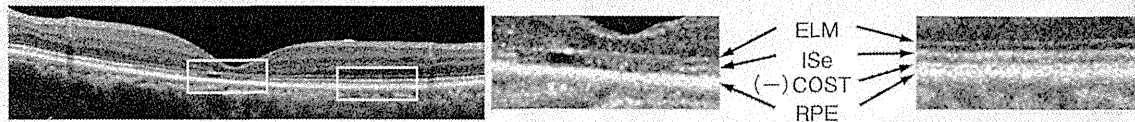


図2 三宅病患者と健常者のOCT所見

A: 健常者のOCT所見, および中心窩と黄斑周辺部の拡大画像。

B: 三宅病患者(RP1L1 p.Arg45Trp Heterozygous)の推定罹患期間とOCT所見との関係。罹患期間が約10年の症例①に対して, 60年を超える症例②では, 中心窩網膜厚の菲薄化が顕著である。①ではISeラインが中心窩で膨潤化・不明瞭化しているのに対し, ②では完全に消失している。黄斑部のCOSTラインは①, ②ともに消失している。また, 黄斑周辺部においてはすべての視細胞構造が正常に観察される。

\*は正常網膜の中心窩で見られるISeラインのドーム状部位(foveal bulge)を示す。

黄斑部において視細胞内節 ellipsoid (ISe) ラインの不明瞭化がみられる。発症から長期間経過すると, 中心窩のISeラインは分断され, 消失し, 外顆粒層は次第に菲薄化していく。なお, ISeラインはかつて視細胞内節・外節接合部(IS/OS junction)ラインと呼ばれており, 現時点でも解剖学的な対応関係について見解は確定していないが, 本稿ではISeの呼称を採用する。

眼底自発蛍光(AF)は正常の場合が多いが, ときに非特異的なごく弱い過蛍光が中心窩付近にみられることもある<sup>11)</sup>。ただし, 錐体杆体ジストロフィやスターガルト病に特徴的な強い過蛍光や低蛍光の所見, リング状の異常所見等はみられず, 過蛍光の病的意義は不明である。

眼底所見および全視野ERGが正常であるため, 弱視, 視神経疾患, 心因性など, 他の疾患として経過観察をされている患者が多い。白内障手術の施行後に視力が改善しないために紹介され, 三宅病と診断されるケースも多い。

根本的な治療法はない。ただし, 他の黄斑ジストロフィと異なり最終的に黄斑部網膜色素上皮の萎縮には至らず, また黄斑部以外の網膜に異常が及ぶことはないため, 生涯にわたり歩行困難を生じるケースはまずみられない。視力低下のほか, 羞明を訴えるケースが多いため, 遮光眼鏡による保護や, 適切な職場環境, 生活環境を整えることなどを, 個々の患者に対して指導する。

## 2 スターガルト病 (Stargardt disease)

最も頻度の高い遺伝性網膜疾患のひとつに数えられており, 若年者に発症する黄斑部の感覚網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)の萎縮病変, その周囲に散在する多発性黄色斑(fleck)を特徴とする疾患である<sup>11)2)~14)</sup>。かつては黄斑萎縮が軽度でfleckが顕著に認められる黄色斑眼底(FFM)とは別疾患と考えられていたが<sup>15)</sup>, 後に両者とも原因遺伝子がABCA4で同

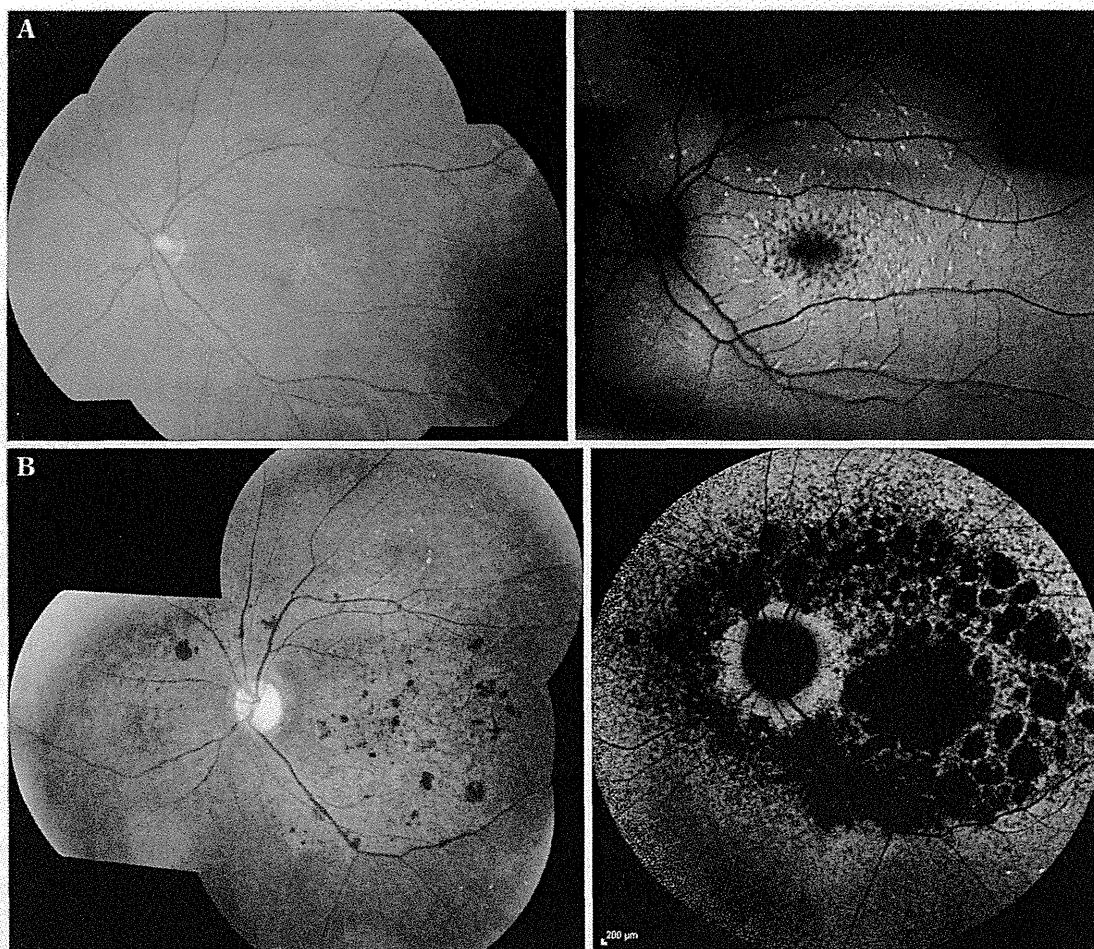


図3 スターガルト病

A：黄斑萎縮とその周囲に fleck を認めるスターガルト病 (44 歳，女性。発症 26 歳。矯正視力，両眼 0.1) の眼底写真 (左) および眼底自発蛍光 (AF，右)。

ABCA4 遺伝子異常；Exon 30 c. 4469 G > A, p. Cys1490Tyr および Exon 44 c. 6089 G > A, p. Arg-2030Gln

B：後極部に広範囲の網膜萎縮を認めるスターガルト病 (32 歳，男性。発症 5 歳。矯正視力，両眼 0.1) の眼底写真 (左) および AF (右)。AF では，視神経乳頭周囲の萎縮が回避される peripapillary sparing の所見が観察される。

ABCA4 遺伝子異常；Exon 22 c. 3064 G > A, p. Glu1022Lys および IVS 48 c. 6729+4\_+18delAGTT-GGCCCTGGGGC, Splicing alteration

一の遺伝性であることが確認され<sup>16)</sup>，現在では同一疾患と考えられている。

10代からの両眼の視力低下，中心暗点などを主訴に来院することが多く，発症年齢が20歳以上であれば視力予後が比較的良いとされる<sup>17)</sup>。FAではリポフスチンの蓄積により背景蛍光がブロックされる低蛍光所見 (dark choroid) が約半数の症例にみられ<sup>18)</sup>，黄斑萎縮に一致した window

defectによる過蛍光，fleck部分での異常蛍光が特徴となる。AFでは背景過蛍光，黄斑萎縮の低蛍光，fleck部に一致した異常蛍光を認める<sup>14)</sup>。またAF所見で顕著となる peripapillary sparing の所見も診断に有用である (図3)<sup>19)</sup>。さらにOCTでは，黄斑萎縮部分におけるRPE，感覚網膜の菲薄化，RPEからの高反射隆起物として写る fleck が顕著である<sup>20)</sup>。



遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり1997年に *ABCA4* 遺伝子が原因遺伝子であると特定された<sup>21)</sup>。*ABCA4* 蛋白質は visual cycle において外節円板における膜輸送蛋白質として機能しており、オールトランスレチナル (all-*trans* retinal : *trans* RAL) を *N*-レチニリジン-フォスファチジルサノラミン (*N*-retinylidene-phosphatidylethanolamine : *N*-retinylidene-PE) と結合した形で、視細胞外板内から細胞質へと輸送する役割を担っている<sup>22)23)</sup>。*ABCA4* の異常により、視細胞外節内に *trans* RAL と *N*-retinylidene-PE が蓄積し、RPE による貪食、リソソームによる分解を経て、自発蛍光物質であるリポフスチンの主要要素である A2E が RPE に蓄積する。この物質が細胞障害を引き起こしていると考えられている<sup>24)</sup>。

*ABCA4* 遺伝子異常による臨床像は先に示した典型的・古典的なスターガルト病以外にも、黄斑部から周辺部網膜まで続く萎縮を示すものや、中心窩のみ温存されるタイプなど、きわめて多彩な臨床像を呈することが知られており、最近ではこれらを総じて *ABCA4* retinopathy と呼称することもある<sup>13)14)17)20)25)~30)</sup> (図3)。

本邦では *ABCA4* 遺伝子異常をターゲットにした治療は開始されていないものの、欧米では薬物治療、ES細胞由来 RPE 細胞移植、遺伝子治療などが臨床試験の段階に入っている。本疾患の治療を考えた場合、各疾患における *ABCA4* 遺伝子異常から得られる病態生理学的評価が非常に重要になるため、分子遺伝生物学的所見と臨床所見から得られる表現型の対応関係の確立 (genotype-phenotype correlation) が必要不可欠である<sup>25)</sup>。

### 3) ベスト病 (Best disease)

卵黄状黄斑ジストロフィ (vitelliform macular dystrophy) とも呼ばれる、常染色体優性遺伝の黄斑ジストロフィである。眼底黄斑部に「卵黄様」と呼ばれる特徴的な黄色円形病変を認めるためにこのように命名されているが、後述するよう

に眼底に卵黄様の変化がみられるのは病期のうち一定期間であり、典型的な卵黄様を示さない症例も多い。特に黄斑萎縮が生じてから初めて眼科を受診した場合には、加齢黄斑変性や、中心性網脈絡膜症などと診断されてしまう可能性がある。

視力低下を訴える時期には学童期から中年以降までと幅があり、発症年齢にばらつきがある<sup>31)~33)</sup>。萎縮期に至らないうちは、眼底所見の割に視力低下が軽度である症例も多い。全視野 ERG は多くの症例で正常であるが、EOG では基礎電位の低下、Arden 比の低下が顕著にみられる<sup>34)</sup>。原因遺伝子として *BEST1* が同定されており、その多くはミスセンス変異である<sup>35)</sup>。*BEST1* は主に網膜色素上皮の基底膜に存在する蛋白質、ベストロフィン (bestrophin) をコードしており<sup>36)</sup>、細胞膜のカルシウムイオン依存性塩素イオンチャンネルの障害により EOG の異常が認められると考えられている。

黄斑部にみられる黄色物質は網膜色素上皮のリポフスチン様物質と考えられており<sup>37)</sup>、年齢とともに眼底像が変化する。眼底にほとんど異常を認めない前卵黄期、眼底に卵黄様物質が沈着する卵黄期 (図4A)、卵黄が崩れて下方に貯留する偽蓄膿期、黄色斑がまだらになる炒り卵期 (図4B)、黄斑部に萎縮性変化をきたす萎縮期の5期を経るとされている<sup>38)</sup>。萎縮期に脈絡膜新生血管を生じる症例もある。

ベスト病については特に AF が診断に有効である場合が多く、黄色部病変 (リポフスチン様物質) の存在に一致して強い過蛍光を呈する<sup>33)</sup> (図3)。黄色部が不鮮明であっても、AF の過蛍光は病変部の辺縁に明瞭に観察することができる (図4B)。さらに病期が進行して網膜色素上皮が萎縮した場合、その部位は低蛍光となる様子が観察される。

なお、家族歴がなく成人期に発症するタイプについては、成人発症卵黄様黄斑変性症 (adult-onset vitelliform macular dystrophy : AVMD) と呼ばれている。眼底所見はベスト病に類似しているが黄斑部病変が小さく、EOG が正常であるこ

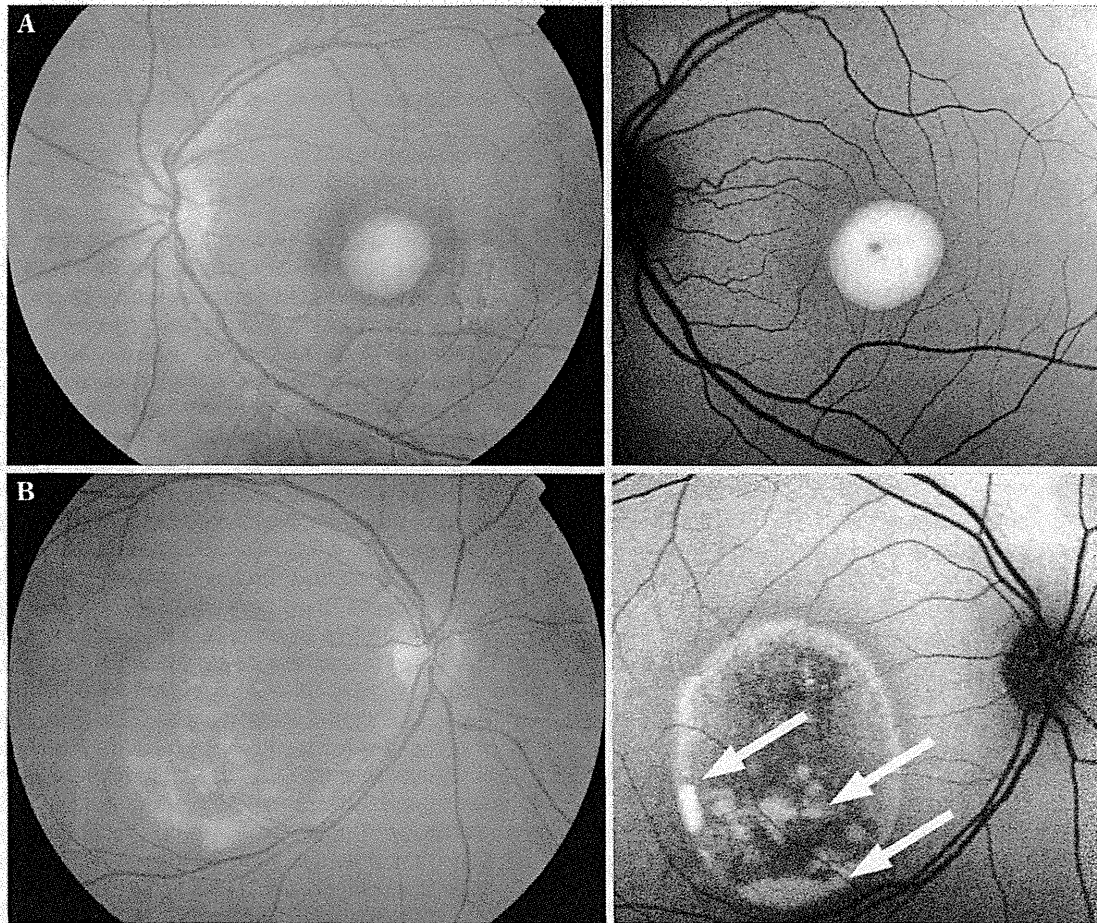


図4 ベスト病の眼底写真および眼底自発蛍光(AF)

A：卵黄期の8歳男児。矯正視力，右1.0，左1.0。  
眼底写真では，黄斑部に卵黄様物質の沈着を認める(左)。AFでは卵黄様物質の部位に一致した過蛍光を認める(右)。  
B：炒り卵期の45歳男性。矯正視力，右0.3，左0.15。  
眼底写真では黄斑部の楕円形病変部と，その内部に散在する網膜下沈着物を多数認める(左)。AFでは沈着物，および楕円形病変部の辺縁に過蛍光を認める(右，矢印)。

とが多い。遺伝学的には *BEST1* 遺伝子に変異を認める症例もあるが頻度は高くはなく，*PRPH2* 遺伝子に異常を認める症例も知られている<sup>34)39)~42)</sup>。ただし，ベスト病にも発症時期の違いは多く，AVMDには臨床的にベスト病と厳密な区別をすることが難しい症例もある。

*BEST1* 遺伝子の異常によるとされる他の病態としては，加齢黄斑変性症<sup>43)</sup>や，常染色体優性網膜色素変性<sup>44)</sup>，さらには autosomal dominant vitreoretinopathies (常染色体優性硝子体

網脈絡膜症，ADVIRC)<sup>45)46)</sup>などが知られている。このなかで ADVIRC については，*BEST1* 遺伝子のミスセンス変異により起こるエクソスキッピングと表現型との関連が報告されている<sup>46)</sup>。

さらに最近では，同じ *BEST1* 遺伝子異常による常染色体劣性遺伝のベストロフィノパチー (autosomal recessive bestrophinopathy : ARB) という疾患概念が報告されている<sup>47)</sup>。ARBでは多発する白色沈着物を含む網膜色素上皮の変化が黄斑部を越えて広範囲に広がっている場合も多く，全