

視野 ERG は杆体系、錐体系ともに軽度異常を呈し、EOG は重度の異常を呈する。また、2013 年には常染色体優性および劣性遺伝形式の卵黄様黄斑変性症の新たな原因遺伝子として、*IMPG1* が次世代シーケンサーを利用して同定されている⁴⁸⁾。

このように *BEST1* 遺伝子に関連する臨床病態、および卵黄様変性に関与する遺伝子はともに多彩であり、その疾患概念は今後の研究によってさらに明らかになる可能性がある。

おわりに

「黄斑ジストロフィ(三宅病を含めて)」と題して、代表的な3つの疾患、三宅病、スターガルト病、ベスト病についてそれぞれの臨床的および遺伝学的な特徴を紹介した。

黄斑ジストロフィはいずれも視力低下に直結する疾患であり、スターガルト病などでは遺伝子治療を含む根本治療に向けた取組みが進められている。しかし、その病態にはまだ解明されていない部分も多く、特に今回割愛した錐体杆体ジストロフィについては、表現型と遺伝子型の対応関係が非常に複雑で正確な疾患分類が定まっていないのが現状である。将来的な治療法の確立に向けて、今後この分野のさらなる研究が必要とされている。

文献

- 1) Michaelides M, Hunt DM, Moore AT : The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet* 40 : 641-50, 2003
- 2) Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J : The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 29 : 335-75, 2010
- 3) Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y et al : Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol* 108 : 292-9, 1989
- 4) Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N et al : Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 122 : 644-53, 1996
- 5) Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y et al : Dominant mutations in *RP1L1* are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet* 87 : 424-9, 2010
- 6) Tsunoda K, Usui T, Hatase T et al : Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP111* gene. *Retina* 32 : 1135-47, 2012
- 7) Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y et al : A new mutation in the *RP1L1* gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Mol Vis* 18 : 1031-9, 2012
- 8) Hayashi T, Gekka T, Kozaki K et al : Autosomal dominant occult macular dystrophy with an *RP1L1* mutation (R45W). *Optom Vis Sci* 89 : 684-91, 2012
- 9) Ahn SJ, Cho SI, Ahn J et al : Clinical and genetic characteristics of Korean occult macular dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 4856-63, 2013
- 10) Davidson AE, Sergouniotis PI, Mackay DS et al : *RP1L1* variants are associated with a spectrum of inherited retinal diseases including retinitis pigmentosa and occult macular dystrophy. *Hum Mutat* 34 : 506-14, 2013
- 11) Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G et al : Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 129 : 597-602, 2011
- 12) Stargardt K : Über familiäre progressive Degeneration in der Makulagegend es auges. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 71 : 534-50, 1909
- 13) Fujinami K, Lois N, Davidson AE et al : A longitudinal study of stargardt disease : clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol* 155 : 1075-88.e13, 2013
- 14) Fujinami K, Lois N, Mukherjee R et al : A longitudinal study of Stargardt disease : quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 8181-90, 2013
- 15) Franceschetti A : Über tapeto-retinale Degenerationen im Kindesalter. In : Sautter H (ed) : Dritter Fortbildungskurs der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Hamburg, 1962. 107-20, Stuttgart, Enke Verlag, 1963
- 16) Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D et al : A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 5 : 308-11, 1993
- 17) Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ : Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology* 110 : 1151-8, 2003
- 18) Fishman GA, Farber M, Patel BS et al : Visual acuity

- loss in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Ophthalmology* 94 : 809-14, 1987
- 19) Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS et al : *ABCA4*-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 4739-46, 2005
 - 20) Burke TR, Tsang SH : Allelic and phenotypic heterogeneity in *ABCA4* mutations. *Ophthalmic Genet* 32 : 165-74, 2011
 - 21) Allikmets R : A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (*ABCR*) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 17 : 122, 1997
 - 22) Sun H, Nathans J : Mechanistic studies of ABCR, the ABC transporter in photoreceptor outer segments responsible for autosomal recessive Stargardt disease. *J Bioenerg Biomembr* 33 : 523-30, 2001
 - 23) Sun H, Smallwood PM, Nathans J : Biochemical defects in ABCR protein variants associated with human retinopathies. *Nat Genet* 26 : 242-6, 2000
 - 24) Molday RS, Zhong M, Quazi F : The role of the photoreceptor ABC transporter *ABCA4* in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1791 : 573-83, 2009
 - 25) Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE et al : The clinical effect of homozygous *ABCA4* alleles in 18 patients. *Ophthalmology* 120 : 2324-31, 2013
 - 26) Fujinami K, Sergouniotis PI, Davidson AE et al : Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol* 156 : 487-501.e1, 2013
 - 27) Fujinami K, Singh R, Carroll J et al : Fine central macular dots associated with childhood-onset Stargardt Disease. *Acta ophthalmol* 92 : e157-9, 2013
 - 28) Fujinami K, Zernant J, Chana RK et al : *ABCA4* gene screening by next-generation sequencing in a British cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 6662-74, 2013
 - 29) Singh R, Fujinami K, Chen LL et al : Longitudinal follow-up of siblings with a discordant Stargardt disease phenotype. *Acta Ophthalmol* : doi : 10.1111/aos.12280, 2014 [Epub ahead of print]
 - 30) Fujinami K, Akahori M, Fukui M et al : Stargardt disease with preserved central vision : identification of a putative novel mutation in ATP-binding cassette transporter gene. *Acta Ophthalmol* 89 : e297-8, 2011
 - 31) Mohler CW, Fine SL : Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology* 88 : 688-92, 1981
 - 32) Renner AB, Tillack H, Kraus H et al : Late onset is common in best macular dystrophy associated with *VMD2* gene mutations. *Ophthalmology* 112 : 586-92, 2005
 - 33) Boon CJ, Klevering BJ, den Hollander AI et al : Clinical and genetic heterogeneity in multifocal vitelliform dystrophy. *Arch Ophthalmol* 125 : 1100-6, 2007
 - 34) Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP et al : The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the *BEST1* gene. *Prog Retin Eye Res* 28 : 187-205, 2009
 - 35) Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B et al : Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 19 : 241-7, 1998
 - 36) Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M et al : Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (*VMD2*), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 12758-63, 2000
 - 37) Bakall B, Radu RA, Stanton JB et al : Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in *BEST1* (*VMD2*). *Exp Eye Res* 85 : 34-43, 2007
 - 38) Gass JD : *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases : Diagnosis and Treatment*, 4th edition. 304-25, Mosby, St. Louis, 1997
 - 39) Felber U, Schilling H, Weber BH : Adult vitelliform macular dystrophy is frequently associated with mutations in the *peripherin/RDS* gene. *Hum Mutat* 10 : 301-9, 1997
 - 40) Krämer F, White K, Pauleikhoff D et al : Mutations in the *VMD2* gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* 8 : 286-92, 2000
 - 41) Seddon JM, Afshari MA, Sharma S et al : Assessment of mutations in the Best macular dystrophy (*VMD2*) gene in patients with adult-onset foveo-macular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's-eye maculopathy. *Ophthalmology* 108 : 2060-7, 2001
 - 42) Meunier I, Sénéchal A, Dhaenens CM et al : Systematic screening of *BEST1* and *PRPH2* in juvenile and adult vitelliform macular dystrophies : a rationale for molecular analysis. *Ophthalmology* 118 : 1130-6, 2011
 - 43) Lotery AJ, Munier FL, Fishman GA et al : Allelic variation in the *VMD2* gene in Best disease and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1291-6, 2000
 - 44) Davidson AE, Millar ID, Urquhart JE et al : Missense mutations in a retinal pigment epithelium protein, bestrophin-1, cause retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 85 : 581-92, 2009
 - 45) Kaufman SJ, Goldberg MF, Orth DH et al : Autosomal dominant vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 100 : 272-8, 1982

46) Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N et al : Mutations of *VMD2* splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathy (ADVIRC). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 3683-9, 2004

47) Burgess R, Millar ID, Leroy BP et al : Biallelic muta-

tion of *BEST1* causes a distinct retinopathy in humans. *Am J Hum Genet* 82 : 19-31, 2008

48) Manes G, Meunier I, Avila-Fernández A et al : Mutations in *IMPG1* cause vitelliform macular dystrophies. *Am J Hum Genet* 93 : 571-8, 2013

ISSN 2187-5855
文献略称 MB OCULI.

Monthly Book

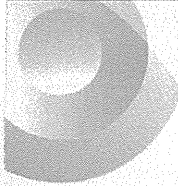
OCULISTA

No.20 別刷

網膜電図(ERG)を
使いこなす

2014年11月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



◎特集／網膜電図(ERG)を使いこなす

黄斑ジストロフィとERG

OCULISTA

角田和繁*

Key Words : 黄斑ジストロフィ (macular dystrophy), スターガルト病 (Stargardt disease), オカルト黄斑ジストロフィ (occult macular dystrophy), ベスト病 (Best disease), 錐体杆体ジストロフィ (cone-rod dystrophy), 網膜電図 (electroretinogram)

Abstract : 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、スターガルト病、オカルト黄斑ジストロフィ、卵黄状黄斑ジストロフィ、錐体杆体ジストロフィ、X染色体性若年網膜分離症などが挙げられる。これまでに疾患の原因とされる多くの遺伝子が報告されてきたが、遺伝学的な原因が特定できず分類不能な黄斑ジストロフィも数多く存在する。黄斑ジストロフィの診断のためには、検眼鏡的所見、フルオレセイン蛍光眼底造影、光干渉断層計、眼底自発蛍光および遺伝子検査などを総合的に判断することが重要であるが、なかでも網膜電図を中心とした電気生理学的検査は正確な診断のために欠かせない検査法である。

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。電気生理学的に厳密に定義すると、全視野網膜電図 (ERG) による錐体機能および杆体機能がともに正常で、黄斑部機能のみが低下している状態を指すことになる。ただし一般的には、錐体および杆体の機能が多少低下していても主病変が黄斑部に存在していれば黄斑ジストロフィと呼ばれることが多い。代表的な疾患として、スターガルト病 (Stargardt disease)、オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病)、卵黄状黄斑ジストロフィ (vitelliform macular dystrophy, ベスト病)、錐体杆体ジストロフィ (cone-rod dystrophy)、X染色体性若年網膜分離症 (X-linked retinoschisis) などが挙げられる。

黄斑ジストロフィの多くは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¹⁾²⁾。従来は、主に眼底所見 (検眼鏡的所見)、フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography ; FA) および電気生理学的所見を中心とした表現型 (phenotype) を基に疾患の診断や分類が行われてきた。最近ではそれらに加え、光干渉断層計 (optical coherence tomography ; OCT) や眼底自発蛍光 (fundus autofluorescence ; AF) などの画像診断、および分子遺伝学的解析による遺伝子型 (genotype) の情報が、診断および分類において不可欠となりつつある。しかし、全視野 ERG、多局所 ERG、黄斑部局所 ERG などを中心とした電気生理学的検査が黄斑ジストロフィの診断に重要であることに変わりはなく、各疾患と電気生理学的検査所見との関係を正確に把握しておくことは日常的な眼科診療においてもたいへん重要である。

本稿では黄斑ジストロフィのなかから、スターガルト病、オカルト黄斑ジストロフィ、卵黄状黄

* Kazushige TSUNODA, 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1 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, 部長

斑ジストロフィ、錐体杆体ジストロフィを取り上げ、それぞれの疾患とERG所見の特徴について紹介する。なお、黄斑部に特徴的な網膜分離や萎縮をきたすX染色体性若年網膜分離症については、「その他の先天性網脈絡膜疾患」(松本稿)を参照されたい。

スターガルト病(Stargardt disease)

比較的頻度の高い遺伝性網膜疾患の一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(図1)^{113)~115)}。かつては黄斑萎縮が軽度でfleckを顕著に認める黄色斑眼底(fundus flavimaculatus)とは別疾患と考えられていたが¹¹⁾、後に両者とも原因遺伝子がABCA4で同一の遺伝性であることが確認され⁷⁾、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いが、成人以降に初めて症状が出現する例もしばしばみられる。発症年齢が20歳以上であれば視力予後が比較的よいとされる¹¹⁾。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¹¹⁾、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、黄斑萎縮部の低蛍光、fleck部に一致した異常蛍光を認める(図1)¹¹⁾。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1-b矢印)¹¹⁾。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とらえられるflecksが顕著である¹¹⁾。

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¹²⁾。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、極めて多

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^{4)5)9)11)13)~15)}。

ERG所見も症例や病期によって多彩であり、最近ではLois, Holderらによる分類が用いられることが多くなってきている¹⁹⁾。具体的にはGroup 1: 網膜機能異常が黄斑部に限局されている群(黄斑部ERGのみで異常を呈し全視野刺激ERGは正常)、Group 2: 網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞に広がっている群(黄斑部ERGおよび全視野刺激錐体系ERGで異常、全視野刺激杆体系ERGは正常)、Group 3: 網膜機能異常が黄斑部だけでなく網膜全体の錐体細胞・杆体細胞に広がっている群(黄斑部ERG、全視野刺激錐体系ERGおよび全視野刺激杆体系ERGすべて異常)の3群に分けられている。英国モアフィールド眼科病院にて58名のスターガルト病患者を対象に10年の臨床経過を追った前向きstudyでは、Group 1患者のうち80%が経過観察中に網膜機能の明らかな低下を認めなかったのに対して、Group 3患者の100%が有意な網膜機能低下を示したと報告されている¹⁹⁾。図1-aは成人期に発症した症例で、上記分類のGroup 1に相当する。全視野刺激ERGでは杆体系、錐体系ともに正常である(図2-a)。ただし黄斑部局所ERGおよび多極所ERGを計測すると、黄斑部における視細胞機能の低下が検出される(図1-a)。図1-bの症例は小児期に発症した症例でGroup 3に相当する。全視野刺激ERGでは杆体系、錐体系ともに異常がみられる(図2-b)。

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²⁰⁾。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²¹⁾。本疾患は

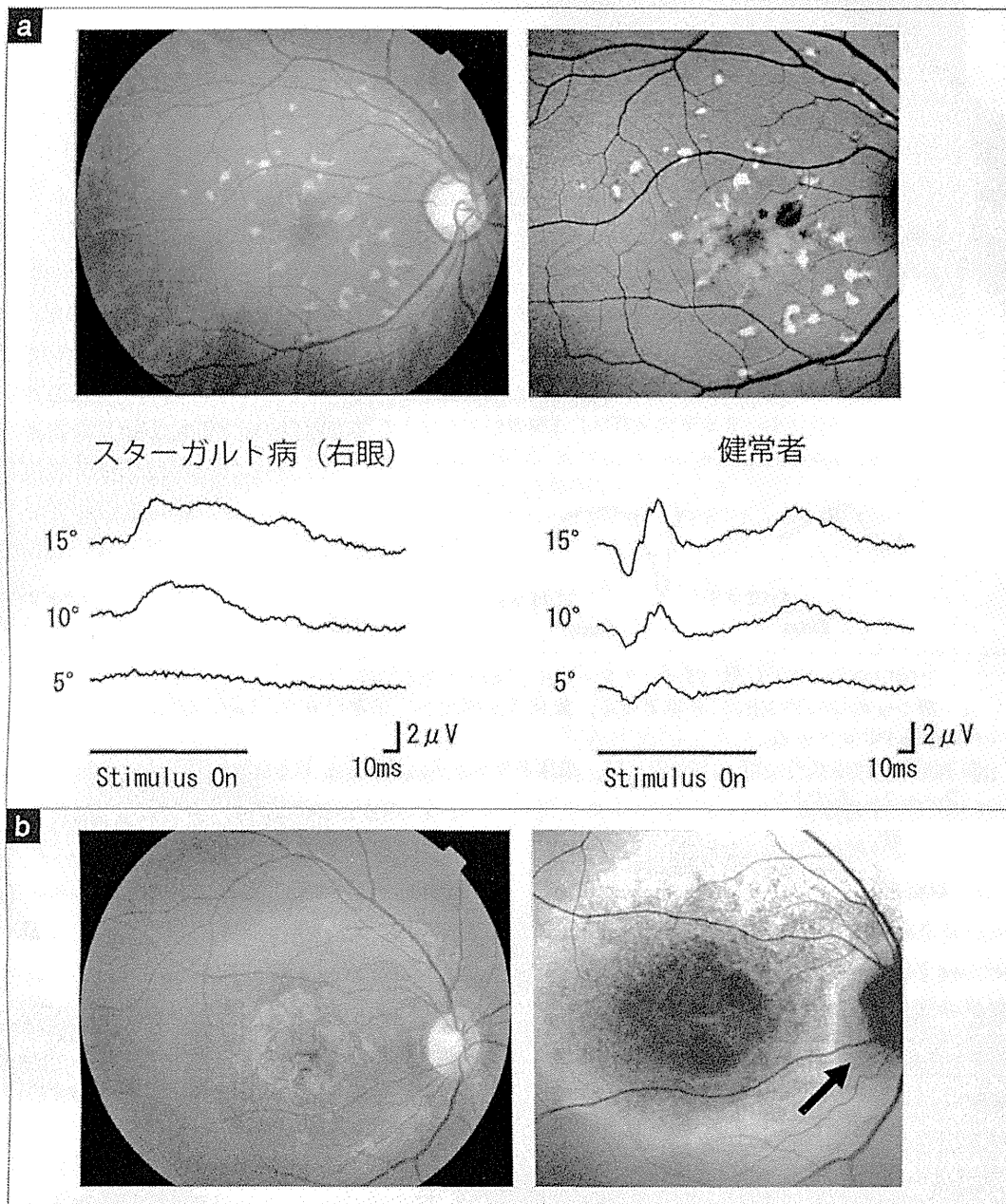


図 1. スターガルト病の眼底，眼底自発蛍光(AF)および黄斑部局所 ERG

- a : 黄斑萎縮とその周囲に fleck を認めるスターガルト病(36 歳，男性)の眼底写真(上段左)および AF 所見(上段右)。この患者は 30 歳時に初めて視力低下を自覚している。36 歳時の矯正視力は右 0.5，左 0.4 であった。遺伝子検査では，*ABCA4* 遺伝子に 2 つの異なる変異を認めた。黄斑部局所 ERG(下段)では，5° の刺激に対する反応消失，10° および 15° の刺激に対する反応低下が観察される。
- b : 後極部に広範囲の網膜萎縮を認めるスターガルト病(11 歳，女児)の眼底写真(左)および AF 所見(右)。眼底自発蛍光では，視神経乳頭周囲の萎縮が回避される peripapillary sparing(矢印)の所見が観察される。この患者は 7 歳時に視力低下を自覚している。11 歳時の矯正視力は右 0.08，左 0.15 であった。遺伝子検査では，*ABCA4* 遺伝子の両アレルに変異を認めた。

検眼的所見および 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機能低下を証明したことがきっかけとなっている。

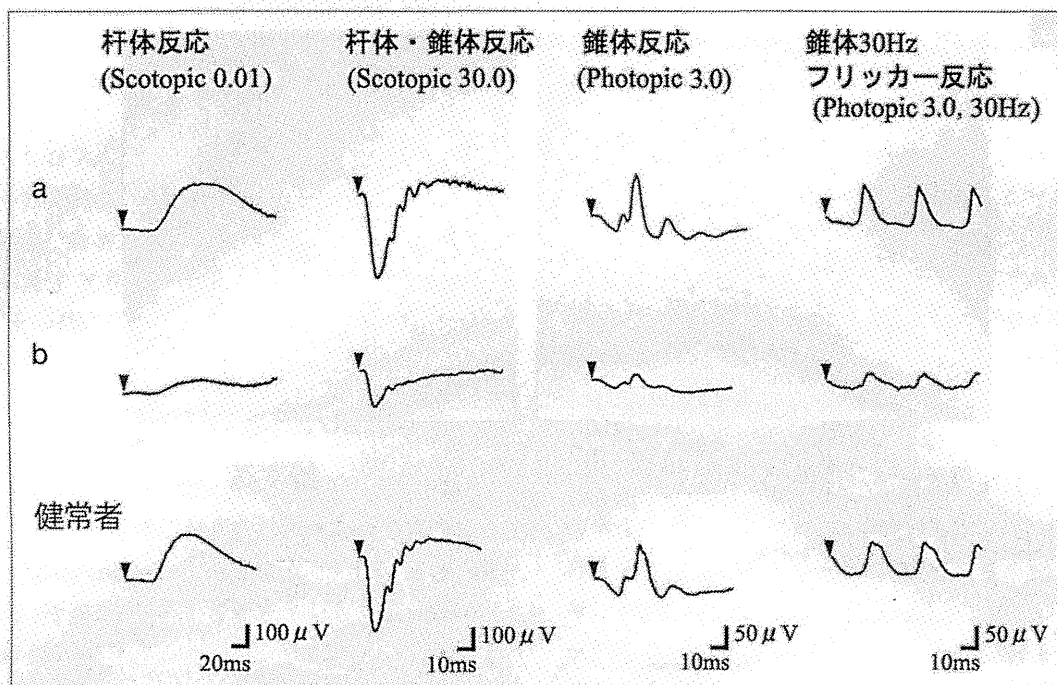


図 2. スターガルト病の全視野 ERG 所見

- a : 図 1-a の全視野 ERG. 杆体系反応, 錐体系反応ともに正常であり, Lois らによる分類では Group 1 に相当する.
- b : 図 1-b の全視野 ERG. 杆体系反応, 錐体系反応ともに低下しており, Lois らによる分類では Group 3 に相当する.

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²²⁾²³⁾. 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^{24)~27)}. 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.

自覚症状の出現時期は 10 歳ごろから 60 歳以上までと非常に幅があり, 両眼の視力が極めてゆっくりと低下していくのが特徴である²³⁾. 他の黄斑ジストロフィと同様, 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が検出されるが, ゴールドマン動的視野計では進行例を除いて異常を検出できないことも多い. 周辺部の視野は進行例でも正常に保たれている. 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, 眼心身症など, 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

に精査され, 初めてオカルト黄斑ジストロフィと診断されるケースも多い.

検眼鏡的所見が正常であるほか, FA, インドシアニングリーン蛍光眼底造影 (indocyanine green angiography ; IA) においても異常はみられない. 黄斑部網膜が非薄化していない症例では中心窩反射も明瞭に認められる (図 3-a). さらに高齢に至っても, 網膜色素上皮の変性が現れることはない. 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 (図 3-b)²⁸⁾. 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などはみられないため, 診断のための特異度は高くない. 一方, 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分かる²⁹⁾. 発症初期の特徴的な変化は, 中心窩近傍における錐体細胞外節先端部 (cone outer segment tip ; COST) ラインの消失, および視細胞内節 ellipsoid (ISe) ラインの不明瞭化である. 発症

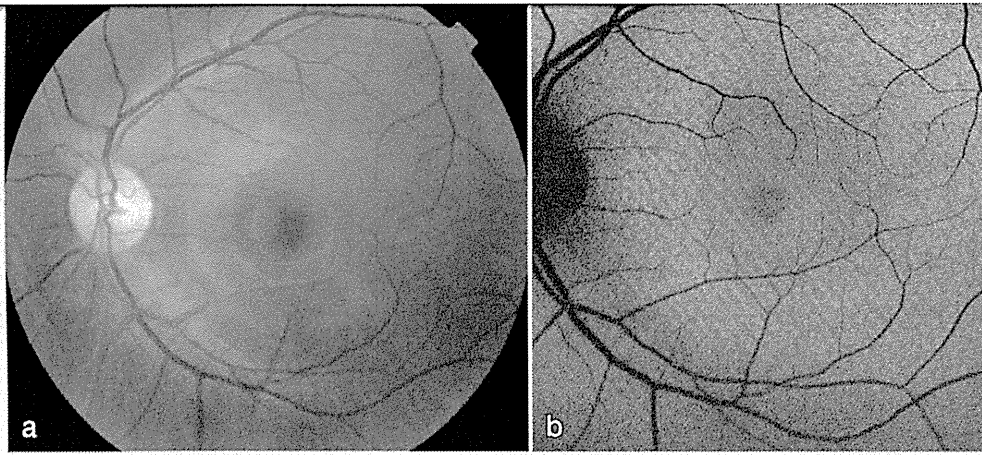


図 3. オカルト黄斑ジストロフィの眼底および眼底自発蛍光(AF)所見

- a : オカルト黄斑ジストロフィ患者(28歳, 男性, *RPILI* p. Arg45Trp Heterozygous)の眼底所見. 黄斑部に異常はみられない. 矯正視力は右0.7, 左0.4
 b : 同患者の AF 所見. 中心窩の蛍光が正常よりわずかに高く観察されるが, 明らかな異常とはいえない程度である.

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, 外顆粒層はしだいに菲薄化していく.

全視野 ERG においては杆体系, 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, これが本疾患の確定診断となる(図4). ただし *RPILI* 変異を有する症例においても, 黄斑部を中心とした機能低下領域が広範な場合には全視野 ERG における錐体反応に若干の反応低下がみられることがある²⁵⁾. ときに発症初期の症例においては, 中心窩のごく狭い領域のみ視細胞構造が保たれているために視力が正常なことがある. その場合でも, 黄斑部局所 ERG や多極所 ERG では中心窩の反応が低下していることを確認することができる²³⁾.

なお遺伝子変異を伴わない非家族性の症例においても同様の ERG 所見が得られるが, それらの多くでは *RPILI* 遺伝子変異に特徴的な OCT 所見が認められず, 遺伝性ジストロフィとは異なる病態を持つ疾患群と考えられる²³⁾. オカルト黄斑ジストロフィについては, 今後, 遺伝学的診断を含めたより厳密な定義, 診断基準について再検討する必要があるものと思われる.

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, 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(図5). 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(発症年齢)には, 学童期から中年以降までと大きな幅がある^{29)~31)}. 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.

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³²⁾, 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5-a), 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5-b), 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³³⁾. 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

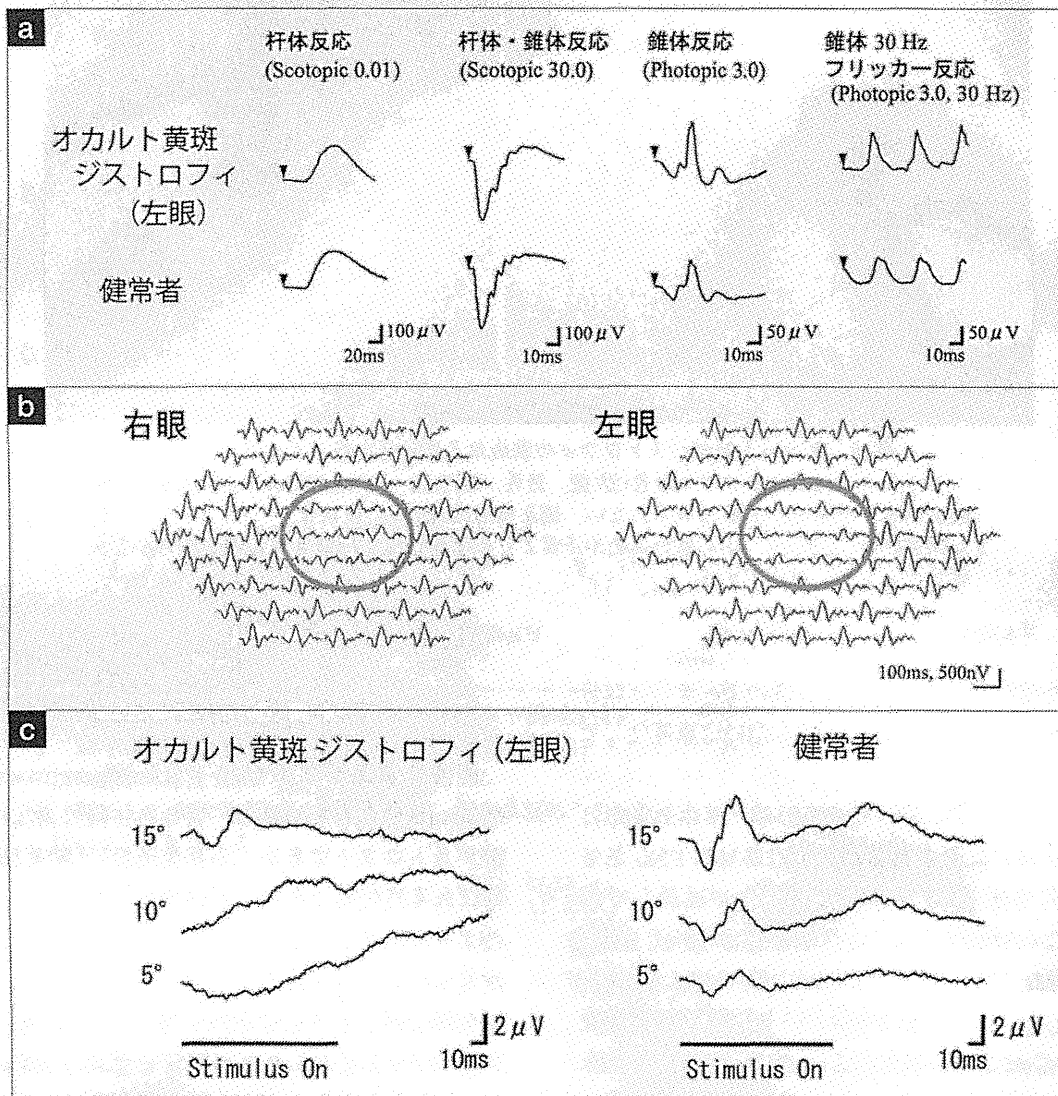


図 4. オカルト黄斑ジストロフィ (図 3 の患者) の電気生理学的所見

- a : 全視野 ERG では桿体系反応, 錐体系反応ともに正常である。
 b : 多局所 ERG では, 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)。
 c : 黄斑部局所 ERG では, 5°, 10°, 15° の刺激に対する応答がいずれも減弱している。

スチン様物質) の存在に一致して強い過蛍光を呈する³¹⁾ (図 5)。

原因遺伝子として *Best1* (*VMD2*) が同定されている³¹⁾。 *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³⁵⁾, 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。

全視野 ERG は多くの症例で正常であるが (図 6-a), 眼球電図 (EOG) では基礎電位の低下, Ar-

den 比の低下が顕著にみられる (図 6-b)³⁶⁾。

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³⁷⁾。 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, 全視野 ERG は桿体系, 錐体系ともに軽度異常を呈し, EOG は重度の異常を呈する。

なお, 家族歴がなく成人期に発症するタイプに