

図 5. ベスト病の眼底および眼底自発蛍光(AF)所見

- a : 卵黄期の 8 歳, 男児. 矯正視力は右 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. 矯正視力は右 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).

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^{36)38)~41)}. ただし, ベスト病にも発症時期の遅い症例は多く, 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.

錐体杆体ジストロフィ (CORD)

進行性の視力低下, 羞明, 色覚障害を特徴とする疾患である. 錐体機能のみが障害を受ける錐体

ジストロフィは少なく, 多くのものが錐体細胞の機能障害が初期に現れた後, 杆体細胞の障害も併発する. 発症年齢もさまざまであり, 10 歳前後に初発する症例が多いが成人期に発症するものもある.

錐体杆体ジストロフィはスターガルト病, ベスト病などとは異なり, ERG 所見を基に分類した疾患群であるため, 症状経過, 眼底所見はともに多彩である. 眼底所見については黄斑部の萎縮所見, 標的黃斑症 (bull's eye maculopathy) を呈するものが一般的とされるが (図 7), なかには正常に見えるものもある²⁾. このため FA および AF においても, 標的黃斑症や強い黄斑萎縮を呈するものから, 異常所見がごくわずかなものまでさまざ

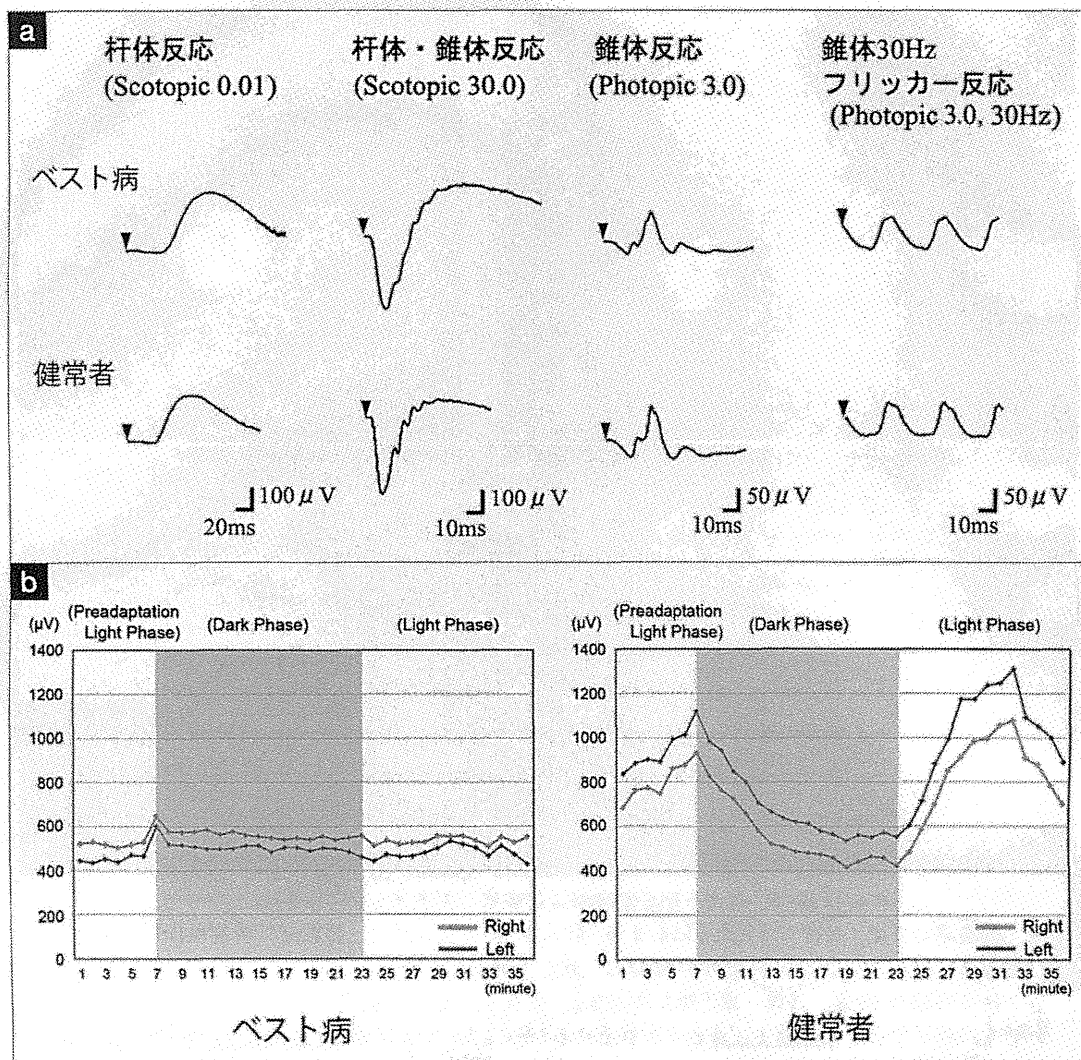


図 6. ベスト病(図5-bの患者)の全視野 ERG および眼電位図(EOG)

- a : 全視野 ERG では、杆体系反応、錐体系反応ともに正常である。
 b : EOG では、Arden 比(暗順応期の最低値と明順応期の最大値の比)が、右眼 1.03、左眼 1.10 と極端に低下している(健常者の例では、右眼 2.48、左眼 2.44)。

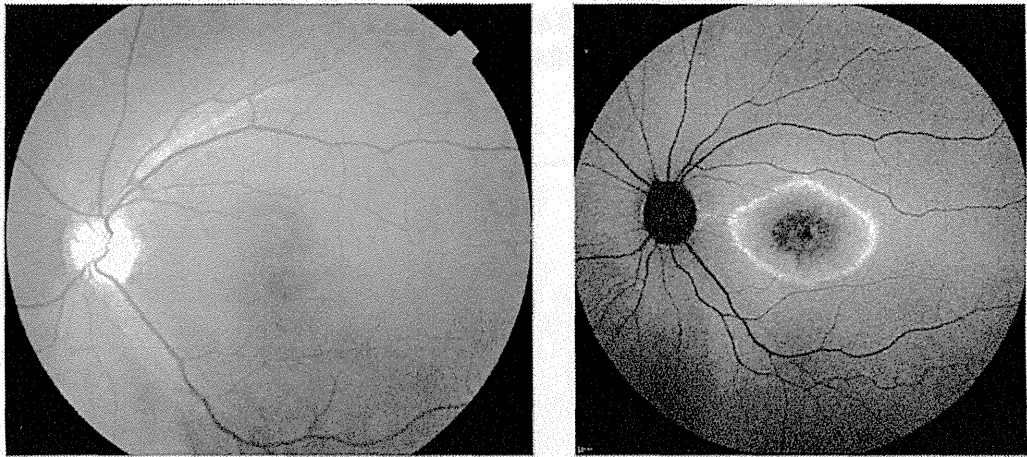
までである。OCT では、黄斑部を中心に視細胞層の萎縮が顕著に観察されるが、眼底所見に乏しい症例では COST ラインや ISe ラインが不明瞭になる程度のこともある。病期の進行に伴い、萎縮部位は RPE、脈絡膜、網膜内層へと広がっていくが、後述のように遺伝学的な病態は多彩であり、その所見も一様ではない。

遺伝形式は常染色体優性(AD)、常染色体劣性(AR)、X 染色体劣性(XR)とさまざまであり、主な原因遺伝子としては *GUCY2D*^{(42)~(44)}、*CRX*⁽⁴⁵⁾、*RIMI*⁽⁴⁶⁾、*PROM1*⁽⁴⁷⁾、*ABCA4*^{(49)~(48)}、*RPGRIP1*⁽⁴⁹⁾、*KCNV*^{(50)~(52)}、*RPGR*^{(53)~(54)} などが代表的である。

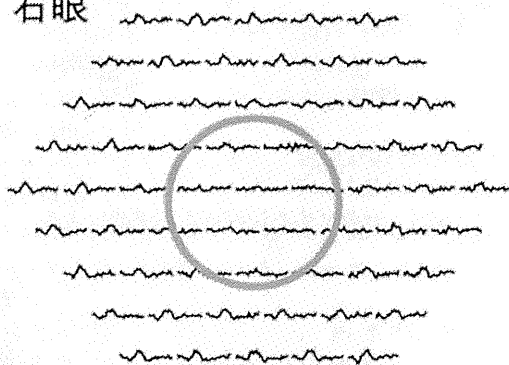
確定診断に欠かせないのが全視野刺激による ERG である。病名のとおり錐体系 ERG (30 Hz フリッカー ERG、錐体 ERG) に著明な異常を認めるばかりでなく、杆体 ERG、錐体杆体混合 ERG (最大応答 ERG) にも異常を呈する場合が多くみられる(図 8)。錐体機能が特に黄斑部において強く障害されている場合には、多極所 ERG、黄斑部局所 ERG などによって病変部位に応じた相対的な反応低下が確認できる(図 7-a)。

おわりに

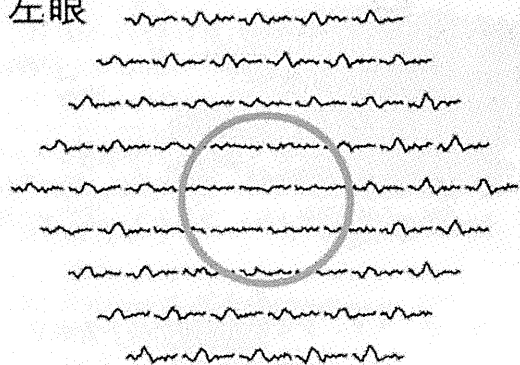
「黄斑ジストロフィと ERG」と題して、代表的

a

右眼



左眼



50ms, 500nV

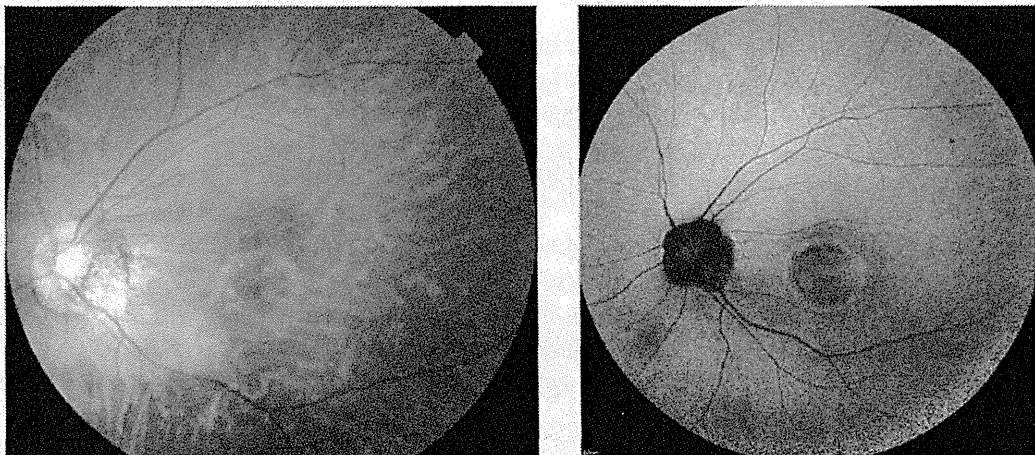
b

図 7. 錐体杆体ジストロフィの眼底, 眼底自発蛍光(AF), および多局所 ERG

- a: 錐体杆体ジストロフィ患者(59歳, 男性)の眼底(上段左), AF(上段右)および多局所 ERG 所見(下段). 矯正視力は右 0.2, 左 0.8. 検眼鏡的に黄斑部に円形の萎縮性病変がみられるが, AF では中心部の低蛍光および黄斑周囲の輪状過蛍光として病変がより明瞭に映し出されている. 多局所 ERG では, 全体的に振幅が低いなかで, 特に中心部の反応が消失していることが分かる.
- b: 錐体ジストロフィ患者(55歳, 女性)の眼底(左)および AF 所見(右). 矯正視力は右 0.2, 左 0.1. 検眼鏡的に黄斑部に軽度の円形萎縮病変を認め, AF でも同部位に輪状の過蛍光が観察される.

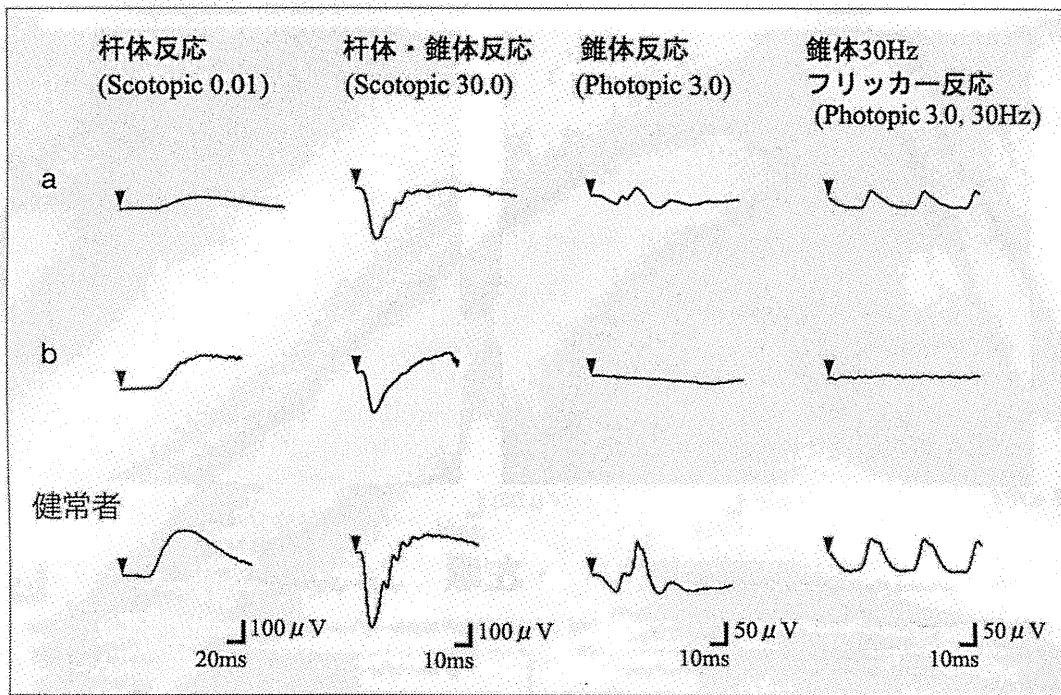


図 8. 桿体錐体ジストロフィの全視野 ERG 所見

- a : 図 7-a の全視野 ERG. 桿体系反応, 錐体系反応ともに振幅が低下している。
 b : 図 7-b の全視野 ERG. 錐体系反応は完全に消失しているが, 桿体反応の振幅は正常範囲にある。

な 4 つの疾患, スターガルト病, オカルト黄斑ジストロフィ, ベスト病, 錐体桿体ジストロフィについてそれぞれの臨床的特徴, ERG 所見の特徴を紹介した. 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り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, 眼底所見および ERG 所見から黄斑ジストロフィと診断される症例のなかには, 上記のどれにも分類されない症例が多く含まれる. また, 特に錐体桿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. 現在においても ERG を含めた電気生理学的検査は最も重要な検査法として位置づけられており, 黄斑ジストロフィの診断のために ERG の正確な記録とその所見の正しい解釈は欠かすことができないものである.

文 献

- 1) Michaelides M, et al : J Med Genet, 40(9) : 641-650, 2003.
- 2) Berger W, et al : Prog Retin Eye Res, 29(5) : 335-375, 2010.
- 3) Stargardt K : Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol, 71 : 534-550, 1909.
- 4) Fujinami K, et al : Am J Ophthalmol, 155(6) : 1075-1088 e1013, 2013.
- 5) Fujinami K, et al : Invest Ophthalmol Vis Sci, 54(13) : 8181-8190, 2013.
- 6) Franceschetti A : Dritter Fortbildungskurs der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Hamburg, 1962(Sautter H, ed). Stuttgart : Enke Verlag, pp. 107-120, 1963.
- 7) Kaplan J, et al : Nature Genetics, 5(3) : 308-311, 1993.
- 8) Rotenstreich Y, et al : Ophthalmology, 110(6) : 1151-1158, 2003.
- 9) Fishman GA, et al : Ophthalmology, 94(7) : 809-814, 1987.
- 10) Cideciyan AV, et al : Invest Ophthalmol Vis Sci, 46(12) : 4739-4746, 2005.
- 11) Burke TR, et al : Ophthalmic Genet, 32 : 165-174, 2011.
- 12) Allikmets R : Nature Genetics, 17(1) : 122, 1997.
- 13) Fujinami K, et al : Ophthalmology, 120(11) : 2324-

- 2331, 2013.
- 14) Fujinami K, et al : *Am J Ophthalmol*, **156**(3) : 487-501 e481, 2013.
 - 15) Fujinami K, et al : *Acta Ophthalmol*, **92** : e157-159, 2014.
 - 16) Fujinami K, et al : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **54**(10) : 6662-6674, 2013.
 - 17) Singh R, et al : *Acta Ophthalmol*, **92** : e331-332, 2014.
 - 18) Fujinami K, et al : *Acta Ophthalmol*, **89**(3) : e297-298, 2011.
 - 19) Lois N, et al : *Arch Ophthalmol*, **119**(3) : 359-369, 2001.
 - 20) Miyake Y, et al : *Am J Ophthalmol*, **108**(3) : 292-299, 1989.
 - 21) Miyake Y, et al : *Am J Ophthalmol*, **122**(5) : 644-653, 1996.
 - 22) Akahori M, et al : *Am J Hum Genet*, **87**(3) : 424-429, 2010.
 - 23) Tsunoda K, et al : *Retina*, **32**(6) : 1135-1147, 2012.
 - 24) Kabuto T, et al : *Molecular Vision*, **18** : 1031-1039, 2012.
 - 25) Hayashi T, et al : *Optom Vis Sci*, **89**(5) : 684-691, 2012.
 - 26) Ahn SJ, et al : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **54**(7) : 4856-4863, 2013.
 - 27) Davidson AE, et al : *Hum Mutat*, **34**(3) : 506-514, 2013.
 - 28) Fujinami K, et al : *Arch Ophthalmol*, **129**(5) : 597-602, 2011.
 - 29) Mohler CW, et al : *Ophthalmology*, **88**(7) : 688-692, 1981.
 - 30) Renner AB, et al : *Ophthalmology*, **112**(4) : 586-592, 2005.
 - 31) Boon CJ, et al : *Arch Ophthalmol*, **125**(8) : 1100-1106, 2007.
 - 32) Bakall B, et al : *Exp Eye Res*, **85**(1) : 34-43, 2007.
 - 33) Gass JD : *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases : Diagnosis and Treatment*, 4th ed, St Luis, Mosby Inc, pp. 304-325, 1997.
 - 34) Petrukhin K, et al : *Nature Genetics*, **19**(3) : 241-247, 1998.
 - 35) Marmorstein AD, et al : *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**(23) : 12758-12763, 2000.
 - 36) Boon CJ, et al : *Prog Retin Eye Res*, **28**(3) : 187-205, 2009.
 - 37) Burgess R, et al : *Am J Hum Genet*, **82**(1) : 19-31, 2008.
 - 38) Felbor U, et al : *Hum Mutat*, **10**(4) : 301-309, 1997.
 - 39) Kramer F, et al : *Eur J Hum Genet*, **8**(4) : 286-292, 2000.
 - 40) Seddon JM, et al : *Ophthalmology*, **108**(11) : 2060-2067, 2001.
 - 41) Meunier I, et al : *Ophthalmology*, **118**(6) : 1130-1136, 2011.
 - 42) Gregory-Evans K, et al : *Ophthalmology*, **107**(1) : 55-61, 2000.
 - 43) Smith M, et al : *Eye (London, England)*, **21**(9) : 1220-1225, 2007.
 - 44) Ito S, et al : *Jpn J Ophthalmol*, **48**(3) : 228-235, 2004.
 - 45) Paunescu K, et al : *Ophthalmology*, **114**(7) : 1348-1357 e1341, 2007.
 - 46) Michaelides M, et al : *Br J Ophthalmol*, **89**(2) : 198-206, 2005.
 - 47) Michaelides M, et al : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **51**(9) : 4771-4780, 2010.
 - 48) Fishman GA, et al : *Arch Ophthalmol*, **117**(4) : 504-510, 1999.
 - 49) Hameed A, et al : *J Med Genet*, **40**(8) : 616-619, 2003.
 - 50) Michaelides M, et al : *Br J Ophthalmol*, **89**(3) : 332-339, 2005.
 - 51) Robson AG, et al : *Retina*, **30**(1) : 51-62, 2010.
 - 52) Fujinami K, et al : *Molecular Vision*, **19** : 1580-1590, 2013.
 - 53) Ebenezer ND, et al : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **46**(6) : 1891-1898, 2005.
 - 54) Thiadens AA, et al : *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **249**(10) : 1527-1535, 2011.

連載 何が見える？ 何がわかる？ OCT Ⅱ

オカルト黄斑ジストロフィ（三宅病）のOCT所見

角田 和繁

臨 床 眼 科

第68巻 第5号 別刷
2014年5月15日 発行

医学書院

何が見える？ 何がわかる？

責任編集：寺崎浩子(名古屋大学)

編集：本誌編集委員会

OCT

Series
2
応用編

第16回

オカルト黄斑ジストロフィ (三宅病) の OCT 所見

角田和繁 東京医療センター

Point

- オカルト黄斑ジストロフィは検眼鏡的所見に異常がなく、しばしば視神経疾患などと間違われる。
- 詳細な ERG 検査によって確定診断が可能である。
- OCT を用いると、黄斑部視細胞層構造の異常がほぼ全例で確認できる。

Basic Lecture



眼底検査で異常が見つからない網膜疾患

視力不良を訴える患者において前眼部検査や眼底検査で異常が見つからないとき、通常は視神経疾患、頭蓋内疾患、弱視、あるいは非器質性(心因性)視力障害などを疑い、さらに詳細な検査を行うことが多い。しかし、検眼鏡的所見に異常がみられない網膜疾患は決して稀ではなく、初診時に網膜疾患を除外してしまうと最終診断を誤る可能性が非常に高くなる。具体的には、一部の錐体ジストロフィ、初期の網膜色素変性、先天性停止

性夜盲症、急性带状潜在性網膜外層症(acute zonal occult outer retinopathy: AZOOR)、初期の癌関連網膜症、悪性黒色腫関連網膜症、回復期の網膜血管閉塞症、一部の薬剤性網膜障害(ジゴキシン、タモキシフェン、クロロキン)など、多岐にわたる。これらの疾患の多くは杆体系あるいは錐体系 ERG(electroretinogram)において何らかの異常をきたすことが多いが、なかでも全視野 ERG に全く異常がみられず診断が困難であるのがオカルト黄斑ジストロフィである。

OCT Findings in Occult Macular Dystrophy, Miyake's Disease

Kazushige Tsunoda 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

別刷請求先：角田和繁(つのだ・かずしげ) 〒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

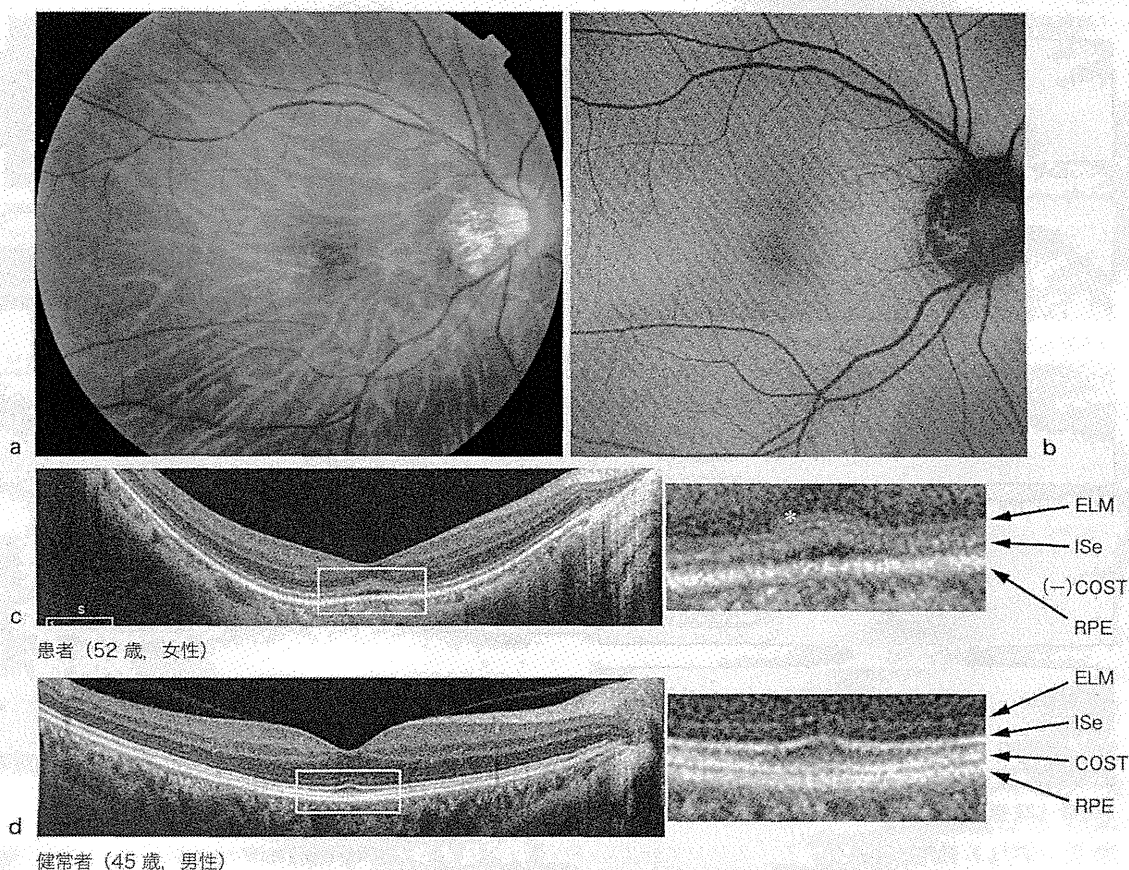


図 1 オカルト黄斑ジストロフィの所見
オカルト黄斑ジストロフィ患者 (52 歳, 女性, *RP11* p.Arg45Trp heterozygous) の眼底写真 (a), 眼底自発蛍光 (b) および OCT 所見 (c)。矯正視力は左右とも 0.15。d は健康者 (45 歳, 男性) の OCT 所見。眼底写真および眼底自発蛍光では異常を認めない。OCT では, 黄斑部で COST ラインが消失し, さらに中心窩の ISe ラインが不明瞭となっている (*)。網膜色素上皮は正常である。なお, この患者は -9.0D 程度の高度近視のため, COST ラインは後極部全体で不明瞭となっている。

オカルト黄斑ジストロフィの症状 および経過

オカルト黄斑ジストロフィとは, 1989 年に名古屋大学の三宅養三¹⁾によって「眼底所見に異常の見られない家族性黄斑症」として初めて紹介された疾患である。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²⁾。さらに発見からほぼ 20 年を経過した 2010 年には, 本疾患の原因遺伝子として 8 番染色

体短腕に *RP11* (retinitis pigmentosa 1 like-1) が特定された³⁾。現在では発見者の名前から「三宅病 (Miyake's disease)」と呼ばれることもある。

黄斑部, 特に中心窩の視細胞機能が局所的に低下するため, 視力低下および中心比較暗点が主な症状である。視力障害は徐々に進行し, 最終的に 0.1~0.2 程度まで低下することがある⁴⁾。羞明を訴える患者も多い。進行は非常にゆっくりであるため, 自覚症状の出るかなり以前から黄斑部の機能低下は始まっていると考えられる。自覚症状を訴える時期は 10 歳ごろ~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

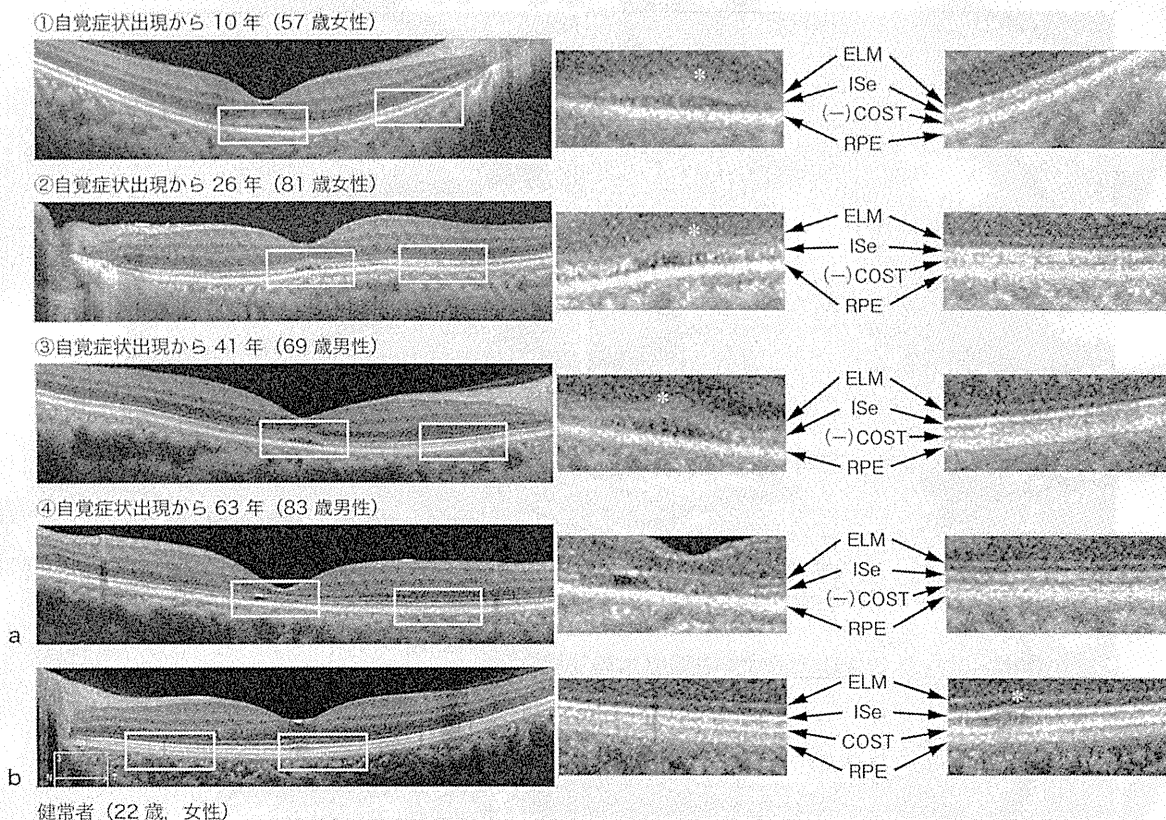


図 2 *RP1L1* 変異を有するオカルト黄斑ジストロフィ患者 (*RP1L1*, p.Arg45Trp, heterozygous) (a) における、推定罹患期間 (視力低下を自覚し始めてからの期間) による OCT 所見の違い
発症から 20 年ほどまでは、中心窩の COST ラインの消失および ISe ラインの境界不明瞭化がみられるものの、中心窩網膜厚はほぼ正常である。さらに長期間経過すると、中心窩で ISe ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層が菲薄化していく。一方、黄斑部以外の視細胞構造は長期間経過しても正常である。中心窩と黄斑部周囲の画像を右に拡大で示した。
b: 健常者 (22 歳, 女性) の所見。

ていく。両眼がほぼ同時に進行する例が多いが、自覚症状の出現や視力低下の進行が左右眼で数年以上異なるケースもある。根本的な治療法はないが、ほとんどの患者は拡大鏡などを用いることにより日常の読み書きをこなしている。周辺視野は末期でも正常に保たれるため、歩行時に大きな困難はきたさない。



三宅病の原因は？

2010 年に東京医療センターを中心とした研究グループにより、優性遺伝タイプのオカルト黄斑ジストロフィの原因遺伝子として 8 番短腕に位

置する *RP1L1* が同定された³⁾。その後、国内外においても同様の遺伝子異常の報告がなされている^{5~7)}。ヒトにおける *RP1L1* の機能はまだまだ完全に解明されていない。これまでの研究では、霊長類では錐体および杆体視細胞の特に内節に発現しており、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。当院におけるこれまでの調査では、優性遺伝家系のオカルト黄斑ジストロフィにおいてはほぼ全例で *RP1L1* 遺伝子の変異が確認できる。ただし、孤発例の症例のなかには *RP1L1* 遺伝子に異常がみられない症例や、後述するように OCT 所見が典型的なタイプと異なる症例も含まれる。すな

何が見える？ OCT 何がわかる？

Series
2
応用編



図3 *RP1L1* 変異のない、孤発例のオカルト黄斑ジストロフィ (66歳, 女性)
症状経過および電気生理学的検査所見からオカルト黄斑ジストロフィと診断されるが、OCTにおける異常所見は中心小窩における ISe ラインの部分欠損のみであり、優性遺伝の典型例とは異なっている。*RP1L1* 変異のない症例の OCT 所見には、このほかにもいくつかのパターンがみられる。

わち、オカルト黄斑ジストロフィには *RP1L1* 遺伝子を原因とするタイプの他に、異なる原因による疾患群が含まれていると考えられる。

Practice



オカルト黄斑ジストロフィの検査所見

①自覚的検査

矯正視力は、通常は運転免許の取得に問題の生じる 0.7 未満に低下してから受診するケースが多い。他の黄斑ジストロフィと異なり網膜色素上皮の萎縮をきたすことがないため、最終視力が 0.1 を下回るケースはない。80歳の時点でも 1.0の視力を維持している患者もおり、進行には大きな個体差がある⁴⁾。

視野検査では中心比較暗点が検出されるが、Goldmann 動的視野計でも進行例を除いて異常を検出できないことも多い。軽症例では、Humphrey 自動視野計「中心 30-2」でも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多い。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。

②他覚的検査

検眼鏡的所見 (図 1a)、フルオレセイン蛍光眼底造影、インドシアニングリーン蛍光眼底造影ともに正常である。眼底自発蛍光は正常であることが多いが (図 1b)、近視の強い症例や長期間罹患している症例では中心小窩に軽度の過蛍光を認めることがある⁸⁾。ただし、他の黄斑ジストロフィ、

錐体・杆体ジストロフィ、Stargardt 病などに特徴的な強い過蛍光や低蛍光などの異常所見はみられない。

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、これがオカルト黄斑ジストロフィの確定診断となる。

遺伝子検査で診断が確定したオカルト黄斑ジストロフィでは、OCT で特徴的な黄斑部の網膜外層構造異常が観察される (図 1c)⁴⁾。すなわち、黄斑部に限局した錐体視細胞外節先端部 (cone outer segment tip: 以下、COST) ラインの消失、視細胞内節 ellipsoid ライン (ISe ライン; 別称 IS/OS 接合部ライン) の不明瞭化などである。また、OCT の所見は発症から長期間経過するにつれて次第に変化していく (図 2)⁴⁾。すなわち、発症から 10~20 年ほどまでは中心窩の COST ラインの消失、および ISe ラインの境界不明瞭化 (厚く、膨潤したように見える) がみられるものの、中心窩網膜厚はほぼ正常である。さらに長期間経過すると、中心窩で ISe ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層は徐々に菲薄化していく。一方、黄斑部以外の視細胞構造は長期間経過しても正常である (図 2)。ただし COST ラインについては、高度近視、光量不足、固視不良など測定条件が悪い場合、正常者でも明瞭に観察されないことがあるので注意が必要である。

一方、家族歴のない孤発例のオカルト黄斑ジストロフィには、上記と全く異なる OCT 所見を示す症例も多い。図 3 は両眼にゆっくりと進行する