

煩雑である。まず、刺激により OCT 信号が変化しない網膜層(参照層、ここでは RPE)を設定する。次に関心のある網膜層(例えば OS)との比を計算し、さらにその刺激提示前後の変化率を計算する。この変化率は刺激・非刺激領域で得られるので、その2つの領域の差を関心のある網膜層での機能信号とする。これにより、Srinivasan らは IS/OS line で信号が増加し、ROST(rod outer segment tip)で減少することを示した(図6)。

このような煩雑な解析をする理由は functional OCT を臨床応用する際の本質的な問題と密接に関連している。参照層と関心層の比を計算するのは、網膜の深さ方向の「動き」により、網膜内の OCT 信号の感度に変化するのを補正するためである。刺激・非刺激領域の差をとる理由は刺激提示前後の信号変化が xy 方向の「動き」によりぼやけてしまうからである。Functional OCT の臨床応用の実現はスキャン中の動きによるノイズをどれだけ減らせるかにかかっている。そのためには解析手法だけではなく、高速スキャン技術や xy 方向・深さ方向の自動トラッキングシステムのような OCT 本体の技術開発の進展が望まれる。

文献

- 1) Maheswari RU, Takaoka H, Kadono H et al : Novel functional imaging technique from brain surface with optical coherence tomography enabling visualization of depth resolved functional structure *in vivo*. J Neurosci Methods 124 : 83-92, 2003
- 2) Bizheva K, Pflug R, Hermann B et al : Optophysiology : depth-resolved probing of retinal physiology with functional ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Proc Natl Acad Sci USA 103 : 5066-5071, 2006
- 3) Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Fujimoto JG et al : *In vivo* measurement of retinal physiology with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Opt Lett 31 : 2308-2310, 2006
- 4) Moayed A, Hariri S, Choh V et al : Correlation of visually evoked intrinsic optical signals and electroretinograms recorded from chicken retina with a combined functional optical coherence tomography and electroretinography system. J Biomed Opt 17 : 016011, 2012
- 5) Suzuki W, Tsunoda K, Hanazono G et al : Stimulus-induced changes of reflectivity detected by optical coherence tomography in macaque retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 54 : 6345-6354, 2013
- 6) Srinivasan VJ, Chen Y, Duker JS et al : *In vivo* functional imaging of intrinsic scattering changes in the human retina with high-speed ultrahigh resolution OCT. Opt Express 17 : 3861-3877, 2009

卵黄様黄斑ジストロフィ

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

角田和繁

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2丁目5-1

TEL : 03-3411-0111 FAX : 03-3411-0185

[e-mail] tsunodakazushige@kankakuki.go.jp

1. 症状経過と眼底所見

卵黄様黄斑ジストロフィ (Vitelliform macular dystrophy) は通常ベスト病 (Best disease) と呼ばれる、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。しかし、眼底に卵黄様の変化が見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。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¹⁻³。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。自覚症状に乏しい期間が長いこともあり、正確な発症時期を特定するのは困難である。とく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特有の卵黄様所見がなく、ときに漿液性網膜剥離を伴うことが多いために、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高い。同じ黄斑ジストロフィの一種である X 染色体劣性若年網膜分離症 (X-linked Retinoschisis) についても同様のことが言え、萎縮期に至ると加齢黄斑変性と診断されるケースが見られる。

黄斑部に見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⁴、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 1A)、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 1B)、黄斑部に萎縮性変化を来す萎縮期 (図 1C) の5期を経るとされている⁵。萎縮期に脈絡膜新生血管を生じる症例もある。

2. 診断のポイント (眼底自発蛍光と眼電位図)

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

Arden比の低下が顕著に見られる(図2)⁶。Arden比は暗順応時の最小電位(dark trough)と明順応時の最大電位(light peak)の比で、通常は1.8以上であるが、典型的なベスト病では明順応時の増加が見られずArden比は1.0となる。1.5程度で中等度に低下している症例も見られる。

ベスト病については特に眼底自発蛍光(Fundus autofluorescence, AF)が診断に有効である場合が多い¹。これは黄色部病変に蓄積したりポフスチン様物質が強い自発蛍光を発するためであり、卵黄様病変に一致して強い過蛍光を呈する(図1)。また、卵黄期が過ぎて黄色病変が目立たなくなっても、黄斑病変部の辺縁に沿って見られるAFの過蛍光が特徴的であり(図1B、2A)、AFは本疾患の診断には欠かせない検査法となっている。

3. 原因遺伝子

原因遺伝子として*Best1*(*VMD2*)が同定されている⁷。*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⁸、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。

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が正常であることが多い(図3)。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^{6,9-12}。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。

4. 常染色体劣性ベストロフィン症 (Autosomal Recessive Bestrophinopathy, ARB)

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^{13,14}。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。

ARBの臨床的特徴は常染色体劣性遺伝の遺伝形式 (遺伝子異常をヘテロで有する症例では発症しない) をとり、視力低下、網膜全体にわたる黄白色の沈着物を認める。(図4) AFでは過蛍光所見が後極部に散在して見られ、OCTにおいても滲出性網膜剥離、沈着物の存在が詳細に確認できる。

*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¹⁵や、常染色体優性網膜色素変性¹⁶、さらにはAutosomal dominant vitreoretinoblastopathy (常染色体優性硝子体網脈絡膜症、ADVIRC)^{17,18}などが知られている。最近では卵黄様黄斑ジストロフィ、ARB、ADVIRCなど、*Best1*遺伝子異常の疾患を合わせてベストロフィノパチー (Bestrophinopathy) と総称する事が多くなっている。

文献

1. Boon CJ, Klevering BJ, den Hollander AI, et al. Clinical and genetic heterogeneity in multifocal vitelliform dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1100-1106.
2. Mohler CW, Fine SL. Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology.* 1981;88(7):688-692.
3. Renner AB, Tillack H, Kraus H, et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology.* 2005;112(4):586-592.
4. 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.* 2007;85(1):34-43.
5. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment.* 4th ed. ed. St. Luis: Mosby, Inc.; 1997:304-325.
6. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(3):187-205.
7. Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nature genetics.* 1998;19(3):241-247.
8. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. 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.* 2000;97(23):12758-12763.
9. Felbor U, Schilling H, Weber BH. Adult vitelliform macular dystrophy is frequently associated with mutations in the peripherin/RDS gene. *Hum Mutat.* 1997;10(4):301-309.
10. Kramer 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. *European journal of human genetics : EJHG.* 2000;8(4):286-292.
11. Seddon JM, Afshari MA, Sharma S, et al. Assessment of mutations in the Best macular dystrophy (VMD2) gene in patients with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's-eye maculopathy. *Ophthalmology.* 2001;108(11):2060-2067.
12. Meunier I, Senechal A, Dhaenens CM, et al. Systematic screening of BEST1 and

- PRPH2 in juvenile and adult vitelliform macular dystrophies: a rationale for molecular analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1130-1136.
13. Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. *Am J Hum Genet*. 2008;82(1):19-31.
 14. Boon CJ, van den Born LI, Visser L, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology*. 2013;120(4):809-820.
 15. 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*. 2000;41(6):1291-1296.
 16. 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*. 2009;85(5):581-592.
 17. Kaufman SJ, Goldberg MF, Orth DH, Fishman GA, Tessler H, Mizuno K. Autosomal dominant vitreoretinopathopathy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(2):272-278.
 18. Yardley J, Leroy BP, Hart-Holden N, et al. Mutations of VMD2 splicing regulators cause nanophthalmos and autosomal dominant vitreoretinopathopathy (ADVIRC). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(10):3683-3689.

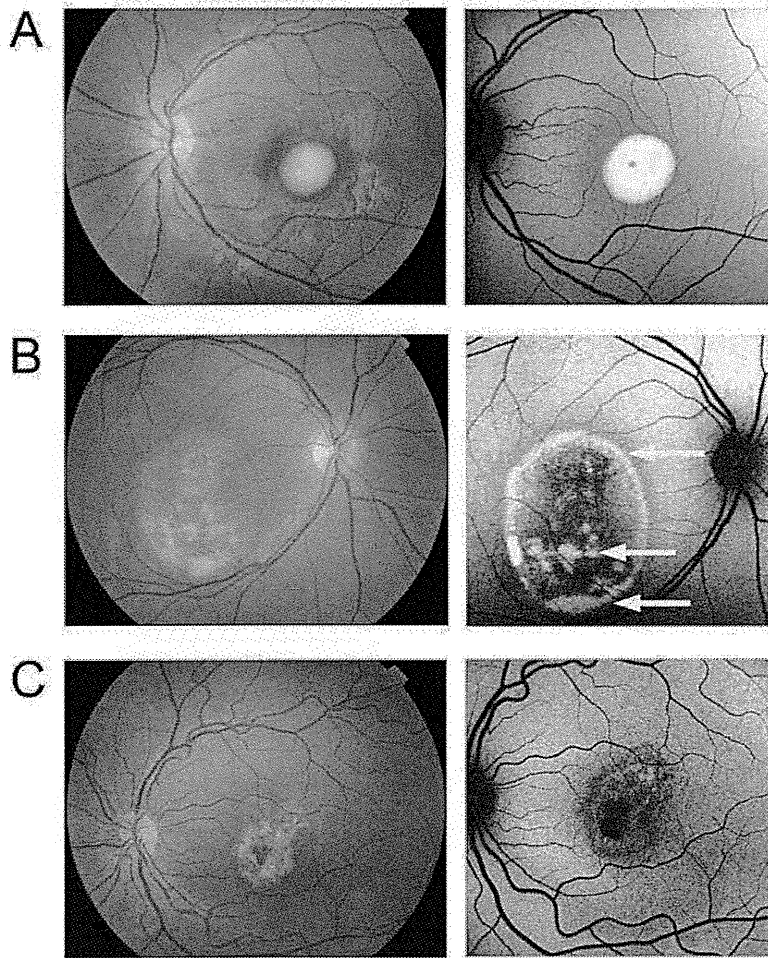


図1 ベスト病の眼底写真および眼底自発蛍光 (AF)

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。AFでは卵黄様物質の部位に一致した過蛍光を認める。

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。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）。

C. 瘢痕期の33歳男性。矯正視力、右0.6、左0.6。

眼底写真では黄斑部に癍痕を伴う萎縮病変を認める。AFでは黄斑部病変の境界に一致した軽度の過蛍光、ならびに癍痕部位に一致した蛍光消失を認める。

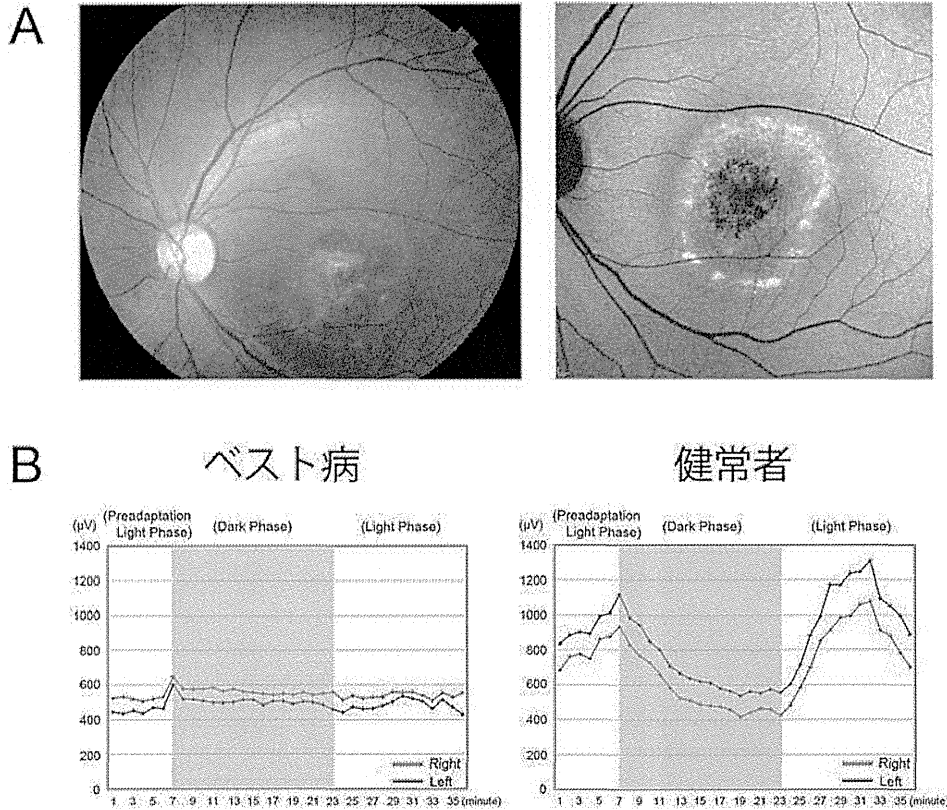


図2 ベスト病萎縮期の眼底写真、眼底自発蛍光 (AF) および眼電位図 (ERG)。症例は46歳女性。矯正視力は左右ともに1.2。Best1遺伝子にヘテロのアミノ酸置換を認めた。

A; 眼底写真では黄斑部に癍痕を伴う萎縮病変を認め、その周囲に黄色沈着物が見られる。AFでは黄斑部病変の境界に一致した過蛍光、ならびに癍痕部位に一致した蛍光消失を認める。

B; ERGでは、Arden比が右眼1.03、左眼1.10と低下している(左)。健常者のArden比は、右眼2.48、左眼2.44(右)。全視野ERGでは、杆体系反応、錐体系反応ともに正常であった

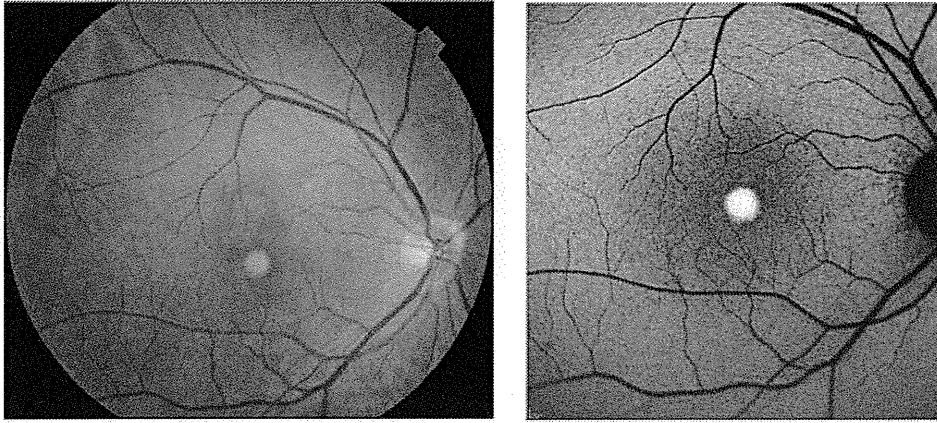


図3 成人発症卵黄様黄斑変性症 (AMD) の眼底写真および眼底自発蛍光 (AF)。
症例は48歳男性。矯正視力、右0.5、左0.7。右黄斑部に小さな卵黄様病変を認める。AFでは病変に一致した過蛍光が見られる。
EOGは、Arden比が両眼とも1.5とSubnormalであった。

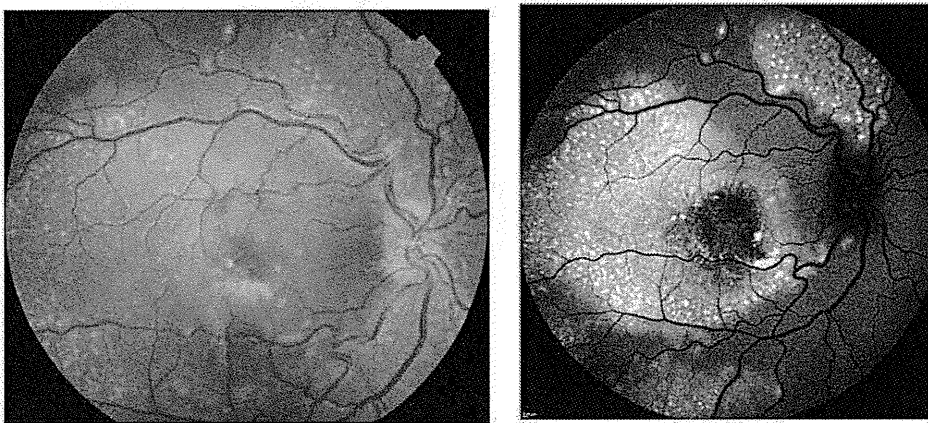


図4 常染色体劣性ベストロフィン症 (ARB) の眼底写真および眼底自発蛍光 (AF)。
症例は22歳女性。矯正視力は左右ともに1.2。Best1遺伝子にホモの欠損を認めた。EOGは、Arden比が両眼ともに1.0と、極めて低値であった。