

後極部型網膜色素変性の臨床像と電気生理学的考察

坂中 進, 村山耕一郎, 安達恵美子

千葉大学医学部眼科学教室

要 約

後極部型網膜色素変性の病態の解明のため,眼底,蛍光眼底造影所見から傍中心型,黄斑周囲型,黄斑部型の3型に分類し,その臨床像,電気生理学的所見を比較検討した.傍中心型20例,黄斑周囲型21例,黄斑部型7例の計48例96眼を対象とした.傍中心型では,他のタイプに比べ視力低下,視野異常は進行性で,50%もの眼で初診時から2年後に明らかな進行を認めた.Single flash electroretinographyのa波,b波の平均振幅によるタイプ別分類は,傍中心型はnegative type,黄斑周囲型はsubnormal type,黄斑部型はnormal typeであった.こ

れらの結果から,傍中心型は,他の2つの病型に比べ杆体系の障害が最も大きいと推察された.Pattern visually evoked cortical potentialsの異常は,傍中心型で最も軽度であったが,これは黄斑部の障害が少ないことの傍証と考えられた.(日眼会誌 100:50-54,1996)

キーワード:網膜色素変性,後極部型網膜色素変性,フラッシュ網膜電位図,パターン視覚誘発電位

Clinical and Electrophysiological Studies on Posterior Retinitis Pigmentosa

Susumu Sakanaka, Koichiro Murayama and Emiko Adachi

Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine

Abstract

On the basis of fundus appearance and angiographic fundus pictures, 48 cases of posterior retinitis pigmentosa were divided into pericentral type (20 cases), perimacular type (21 cases), and macular type (7 cases). We compared the 3 groups clinically and electrophysiologically. Visual acuity and visual field were progressively deteriorated in half of the cases of pericentral type two years after the initial visit. The waveform of flash electroretinogram (ERG) was negative in the pericentral type, subnormal in the perimacular type, and normal in the macular type. These ERG findings suggest that the

rod function was more severely damaged in the pericentral type than in the other types. Contrary to the ERG findings, the pattern-evoked cortical potential was normal in the pericentral type, and we assumed there is less damage of the foveal function in the pericentral type. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 50-54, 1996)

Key words: Retinitis pigmentosa, Posterior retinitis pigmentosa, Electroretinogram, Visually evoked cortical potential

I 緒 言

網膜色素変性は,夜盲で発症し,視力,視野障害が次第に進行する遺伝性疾患であり,その病変は網膜周辺部,赤道部から中心部に向かい進行する.視細胞の変性とその原因とされ,初期には杆体の障害が主で,黄斑部の錐体が比較的良く保たれるため,病変が進行して初めて視力は低下する.以上が定型的な網膜色素変性の特徴である.これに該当しない症例もあり,これらを非定型的網膜色素

変性と称する.遺伝的,病変の範囲,形態,組織,視機能異常などから様々な分類^{1)~5)}がなされたが,未だ確立されていない.今回我々は,黄斑部,黄斑周囲に病変が限局したタイプを後極部型網膜色素変性と定め,それを眼底,蛍光眼底造影所見から3つのタイプに分類し,臨床像の比較,電気生理学的検討を行い,定型的網膜色素変性とも比較することによって,その病態を明らかにすることを目的とした.

別刷請求先:260 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部眼科学教室 坂中 進

(平成6年12月28日受付,平成7年8月22日改訂受理)

Reprint requests to: Susumu Sakanaka, M.D. Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba-ken 260, Japan

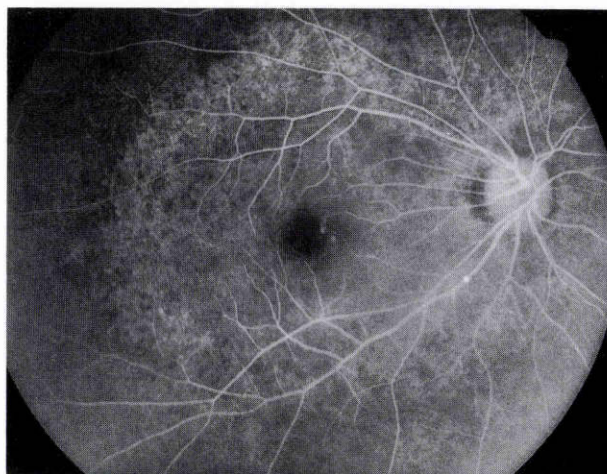
(Received December 28, 1994 and accepted in revised form August 22, 1995)

II 実験方法

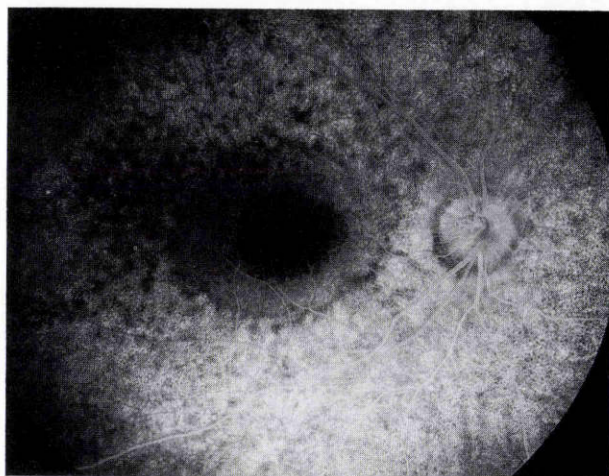
1983年8月から1993年7月までに、千葉大学医学部眼科外来を受診した網膜色素変性患者353例をretrospectiveに検討したところ、定型例223例、非定型例130例であった。非定型例のうち、後極部型は48例で、今回の研究対象とした。後極部型を眼底、蛍光眼底造影所見から以下の3つのタイプに分類した。①傍中心型：黄斑部を囲むように病変が存在するタイプ(図1A)。②黄斑周囲型：黄斑部を含み、病変が中心10度を越えるタイプ(図1B)。③黄斑部型：黄斑部を含み、病変が中心10度以内のタイプ(図1C)である。一般的な眼科的検査に加え、動的視野、暗順応検査、色覚検査を行い、それぞれを比較した。さらに、電気生理学的検査(フラッシュ網膜電図 flash electroretinogram, FERG; パターン視覚誘発電位 pattern visually evoked cortical potentials, PVECP)の結果に関し、すでにある定型例のデータ⁶⁾との比較をも含めて検討を行った。初診時の矯正視力と2年後の矯正視力を比較し、2段階以上低下した症例を進行例と判断した。Goldmann 視野計で動的視野を測定した。初診時と初診から2年後とを比較し、明らかに視野異常の範囲が拡大した症例を進行例と判断した。15分間暗順応後に20Jのキセノンフラッシュ光を眼前10cmから発光させFERGを記録した。この条件下で、正常者におけるa波振幅は $357 \pm 63.5 \mu V$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)であり、b波振幅は $450 \pm 78.6 \mu V$ であった。PVECPは後頭部視覚領近くの頭皮上の電極から導出し、中心部網膜機能を反映する検査である。テレビモニター上に各種の白黒市松模様をディスプレイさせるテレビ方式の装置を刺激として用いた。被験者は1.7m離れた距離から、テレビ画面の中央を固視する。1こまの視角16'の図形が3回/秒の頻度で反転したときの条件下で測定した波形をtransient、視角32', 12回/秒の条件下で測定した波形をsteady-stateと称する。TransientのP1波の頂点までの潜時が正常者で125 msec未満である。暗順応検査には、Goldmann-Weekers 暗順応計を使用した。2分間暗順応後に10分間明順応を行い、中央11度の100%コントラスト縞模様検査板で測定を開始し、開始30分後の絶対光覚閾値の正常眼に対する上昇率を計測した。後天色覚異常の検査法として、石原式色盲表 Tests for Color Blindness 国際版, Standard Pseudoisochromatic plates (SPP) II, パネル D-15 テストを用いて色覚異常の有無を判定した。

III 結果

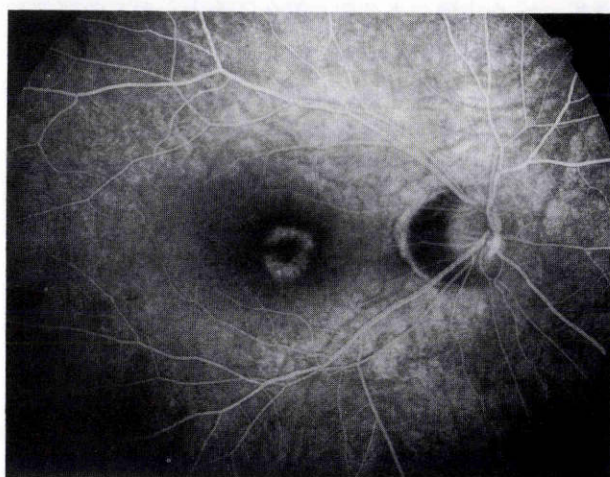
後極部型網膜色素変性48例は、眼底、蛍光眼底所見から、傍中心型20例40眼、黄斑周囲型21例42眼、黄斑部型7例14眼に分類された。いずれも両眼性で、同一症例において左右眼は同タイプに属した。傍中心型と黄斑周



A



B



C

図1 傍中心型(A), 黄斑周囲型(B), 黄斑部型(C)の典型的な蛍光眼底造影写真。

傍中心型では、黄斑周囲に色素上皮の障害を示す過蛍光がみられ、黄斑周囲型では、黄斑部を含む黄斑周囲に色素上皮の障害がみられた。黄斑部型では、黄斑部に色素上皮の障害がみられた。

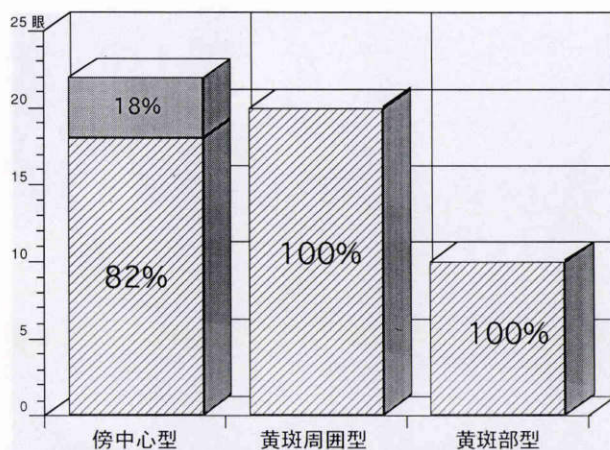


図2 パネルD-15テストにより病型別色覚異常が検出された眼の割合。

□: 異常を認めないもの 斜線: 異常を認めたもの

囲型に男女差はなく、黄斑部型は男性(86%)に多かった。

発症年齢(初めて何らかの症状、例えば夜盲、視力低下などを自覚した年齢)は、傍中心型が 38.1 ± 13.9 歳と最も高く、次いで黄斑周囲型 32.2 ± 16.9 歳、黄斑部型 28.4 ± 19.4 歳であった。

遺伝形式に関しては、黄斑周囲型21例中常染色体優性遺伝の疑われるもの2例、劣性遺伝の疑われるもの4例、黄斑部型7例中優性遺伝の疑われるもの2例、劣性遺伝3例が認められた。傍中心型は20例中1例のみ優性遺伝を疑われるものが認められたが、他は家族歴に遺伝性を疑われる所見がみられなかった。

初診時視力の平均は、傍中心型で 0.65 ± 0.27 と最も良好で、以下黄斑部型 0.35 ± 0.21 、黄斑周囲型 0.19 ± 0.17 であった。白内障のある眼の割合は傍中心型と黄斑部型に多く、40%前後であった。Goldmann視野による暗点のタイプとして、傍中心型に輪状暗点の割合が最も多かった。後天色覚異常検査により検出された色覚異常はほとんどの症例にみられ、傍中心型でも82%もの症例にみられた(図2)。暗順応検査における開始30分後の絶対光覚閾値の正常眼に対する上昇率は、傍中心型で最も高く 34.7 ± 14.8 倍であり、黄斑周囲型では 15.1 ± 3.73 倍、逆に黄斑部型では閾値上昇を認めず、全例で正常であった。

次に、進行の状態を比較するために、2年以上経過を追えた症例に対し、初診時と2年後の視力(図3)、視野(図4)を比較した。その結果、傍中心型のうち50%もの症例に進行例を認めた。他の2タイプは傍中心型ほど高率に進行性を示さなかった。進行の形式は、ほとんどの症例で中心から外側へ向かういわゆる「inverted type」で、定型例と明らかに異なる進行形式を示した。また、定型例のデータでは、5年間に2段階以上視力低下を認めた症例の割合は29%であり⁹⁾、傍中心型はそれよりも進行の程度が早いことが考えられた。

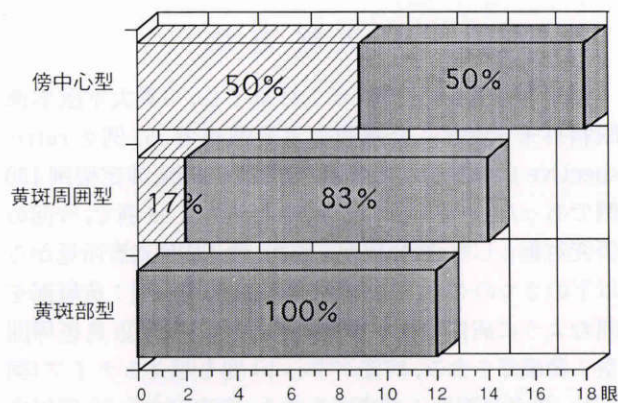


図3 初診時から2年後に、2段階以上視力低下を示した眼の病型別割合。

□: 非進行性 斜線: 進行性

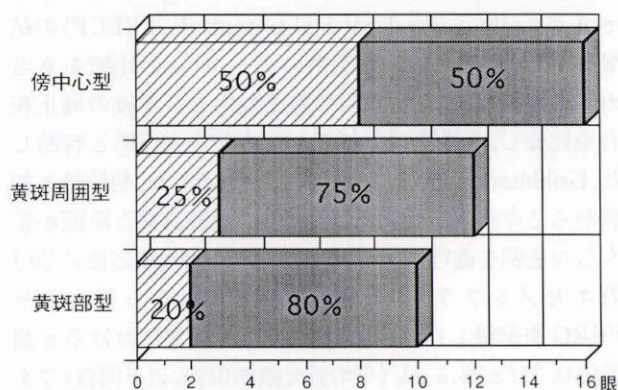


図4 初診時から2年後に、明らかに視野異常の進行が見られた眼の病型別割合。

□: 非進行性 斜線: 進行性

表1 Flash ERG a波, b波の平均振幅に対する病型別比較

病型	a波 (μV)	b波 (μV)	b/a
傍中心	95.0 ± 58.1	93.1 ± 49.9	0.72 ± 0.40
黄斑周囲	102 ± 61.0	130 ± 96.6	1.03 ± 0.51
黄斑部	230 ± 113	264 ± 136	1.20 ± 0.16

正常値: a波 $357 \pm 63.5 \mu V$, b波 $450 \pm 78.6 \mu V$

FERGのa波, b波の平均振幅は傍中心型では他の2タイプに比べ低く、さらに、b波がa波よりも低い、いわゆるnegative typeの傾向を示した(表1)。ERGは、黄斑周囲型ではsubnormal type、黄斑部型ではnormal typeの傾向を示した。タイプ別分類でも同様の傾向だった(図5)。この結果から、杆体系の障害程度は傍中心型で最も大きいと推察された。定型的網膜色素変性では、extinguish typeのERGは67%も占め⁶⁾、それと比較すると傍中心型の杆体系の障害程度は明らかに軽度であり、これらの結果は病変の広さと部位の違いと一致している。PVECPは、傍中心型で最も良好でnormal typeが59%と多数を占めた(図6)。これは、PVECPに反映され

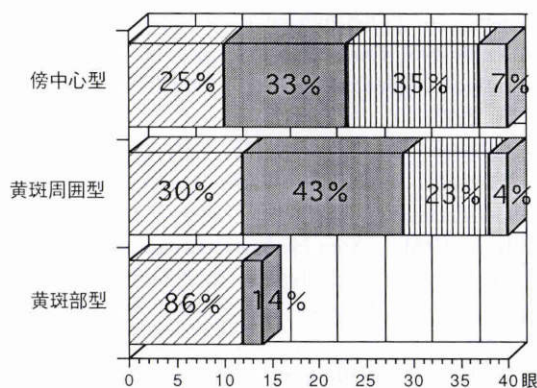


図5 病型別, FERG a 波, b 波の振幅のタイプ別分類.

□: 消失型 ▨: 陰性型 a>b ▩: 減弱延長型 a<200 μV or b<250 μV ■: 正常

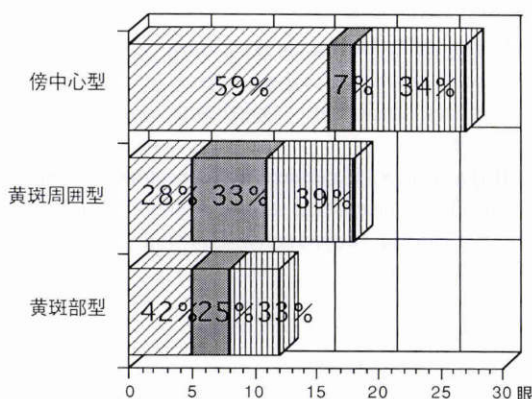


図6 病型別, PVECP のタイプ別分類.

□: 測定不能 ▨: P₁₀₀ 頂点潜時 125 msec 以上 ▩: P₁₀₀ 頂点潜時 125 msec 未満

る黄斑部の障害が最も少ないことの傍証と考えた。

IV 考 按

非定型的網膜色素変性の分類については、先に述べたように様々な議論に分かれるところである。本研究における 3 型とこれまでの分類とを比較すると、以下のようになる。傍中心型：傍中心型、中心型、inverse type、黄斑周囲型：黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、中心型、inverse type、黄斑部型：黄斑ジストロフィー、錐体ジストロフィー。中心型網膜色素変性は、定型例の 1 亜型であるという報告⁷⁾や、また、機能的に異なるため別の疾患であるとの報告²⁾もある。本研究では傍中心型、黄斑周囲型に相当するが、形態的にもまた進行形式も定型例と異なることから別の疾患と考え、その病態、予後を知るためにも、新しい定義に基づき分類したのち、比較検討を行うことが有効と考えた。3 型のうち、病態が定型例に最も近い傍中心型の病態に関心をもってしたが、今回の結果で明らかとなったその特徴は、① 中心視力は比較的良好、② 発症年齢は遅い、③ 遺伝形式は不定、④ 約

80% に色覚異常、⑤ 暗順応はほとんどの例で閾値上昇、⑥ FERG は negative type、⑦ PVECP の約 60% が正常、⑧ 視力・視野の進行が早い、であった。中心視力は、おおむね他の報告でも良好で、1.0 前後の症例が多い^{8)~17)}。発症年齢も平均すると 43 歳と我々の結果と近い。遺伝形式に関しては、多くは常染色体劣性遺伝の型を取るといわれるが⁸⁾⁹⁾、常染色体優性遺伝の家系の報告¹⁸⁾や我々と同様孤発例の報告¹⁰⁾¹¹⁾¹⁹⁾もあり、定まった見解はない。色覚異常があまりないとの報告が多く、我々の結果はそれに反する。暗順応検査、FERG、PVECP の結果からいえることは、杆体の機能低下が錐体の機能低下よりも大きいことを示唆しているが、他の報告⁹⁾²⁰⁾¹⁴⁾²⁰⁾の多くも同様な結果となっている。PVECP を行っている報告は少ないが、我々の結果はやや反応が悪い傾向にある。

今回の結果で最も特徴的なことは進行のスピードで、妊娠によって進行したとの報告²¹⁾を除き、ほとんどが緩徐な進行であるとの報告であるが、我々の結果はそれと異なっている。以上のことを総合すると、我々の症例は検眼鏡的には黄斑部に病変はみられないが、機能的に黄斑周囲型や黄斑部型ほどではないが、障害を受けている可能性が推察される。3 型を病態、機能的に定型例に近い順に並べると、傍中心型、黄斑周囲型、黄斑部型となる。これらの境界は完全に明確な線を引けるというわけではない。どちらに分類されるか紛らわしい症例も存在することは事実である。これは、特に傍中心型を定める場合に迷うことが多かった。傍中心型は果たして進行が完成すると定型例あるいは黄斑周囲型に近い状態になるのではないか、あるいは逆に定型例のうちあるものは以前傍中心型だったのではないか、という疑問を我々は感じている。これら多くの疑問点を解明するためにも、さらに長期間にわたり経過を追い、どのような進行を示すか観察することが今後の課題と思われる。

本研究には厚生省科学研究費補助金(課題番号 04454437、研究代表者 安達恵美子教授)の援助を受けた。付記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) Duke-Elder S: System of Ophthalmology, Vol X. Henry Kimpton, London, 574—666, 1967.
- 2) Krill AE: Hereditary Retinal and Choroidal Diseases, Vol 2. Harper & Row, Hagerstown, 617—625, 1977.
- 3) 大庭紀雄, 伊佐敷誠, 伊佐敷靖: 原発性網脈絡膜変性. 窪田靖夫(編): 分類とその臨床像. 眼科 Mook 26, 網脈絡膜の変性疾患, 金原出版, 東京, 12—22, 1985.
- 4) 大庭紀雄: 網膜変性. 新臨床眼科全書. 第 8 巻 B, 網膜疾患 II. 塚原 勇, 他(編), 金原出版, 東京, 97—129, 1983.
- 5) Deutman AF: The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Van Gorcum & Co NV Assen 189—197, 1971.

- 6) 市川美奈子, 山本美文, 津山嘉彦, 村山耕一郎, 安達恵美子: 初診時 subnormal ERG を示した定型網膜色素変性症の視機能経過. 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班. 平成5年度研究報告書: 197—199, 1994.
- 7) **Franceschetti A, François J, Babel J**: Pericentral and central pigmentary retinopathy. In: Chorioretinal Heredogenerations. CC Thomas, Springfield, 275—289, 1974.
- 8) **Traboulsi EI, O'Neill JF, Maumenee IH**: Autosomal recessive pericentral pigmentary retinopathy. Am J Ophthalmol 106: 551—56, 1988.
- 9) **Iijima H, Okajima O, Okamoto M, Tanino T**: Central pigmentary retinal dystrophy and its angiographic classification. Jpn J Ophthalmol 27: 468—495, 1983.
- 10) **Hayakawa S, Fukuda K, Tsuchiya M, Mizuno K**: Pericentral pigmentary retinal degeneration. Jpn J Ophthalmol 29: 161—169, 1985.
- 11) **François J**: Juvenile macular degenerations. Jpn J Ophthalmol 21: 1—21, 1977.
- 12) **Wittmer H**: Klinische-ophthalmologische Notizen. II. Ein Beitrag zur Kenntnis der anomalen Formen der Retinitis pigmentosa. Arch Augenheilkd 68: 81—86, 1910.
- 13) **Pillat A**: Tapeyoretinal degeneration of central fundus region. A combination of retinitis pigmentosa centralis and retinitis punctata albescens. Am J Ophthalmol 13: 1—12, 1930.
- 14) **Noble KG, Carr RE**: Peripapillary pigmentary retinal degeneration. Am J Ophthalmol 86: 65—75, 1978.
- 15) **Sabates R, Kolder HE**: Peripapillary pigmentary retinochoroidal degeneration. Ann Ophthalmol 14: 681—683, 1982.
- 16) **Gass JDM**: Annular (pericentral, circinate) pigmentary retinal dystrophy. In: Stereoscopic Atlas of Macular Disease (Ed). 3. CV Mosby Co, St Louis, 294—295, 1987.
- 17) **Godel V, Regenbogen L**: Functional evaluation in central retinitis pigmentosa. Ophthalmologica 174: 121—128, 1977.
- 18) **Grondahl J**: Pericentral retinal dystrophy. Acta Ophthalmol 65: 344—351, 1987.
- 19) 福田 馨, 早坂征次: 傍中心型網膜色素変性症の5例と輪状脈絡膜硬化症の1例. 眼紀 32: 2004—2011, 1981.
- 20) **François J, DeRouck A, Canbie E, DeLaey JJ**: Visual functions in pericentral and central pigmentary retinopathy. Ophthalmologica 165: 38—61, 1972.
- 21) **Hayasaka S, Ugomori S, Kanamori M, Setogawa T**: Pericentral retinal degeneration deteriorates during pregnancies. Ophthalmologica 200: 72—76, 1990.