

Stargardt 病/黄色斑眼底にみられたびまん性網膜色素 ジストロフィの4例

鈴木 亮¹⁾²⁾, 広瀬 竜夫²⁾

¹⁾山口大学医学部眼科学教室

²⁾Schepens Eye Research Institute, Department of Ophthalmology,
Harvard Medical School, and Schepens Eye Research Institute

要 約

我々は眼底からは Stargardt 病/黄色斑眼底(S 病)以外の診断は考えられなかった常染色体劣性遺伝疾患であるのに, 網膜機能や視機能の予後が S 病と顕著に異なる4例を経験した. 1眼はダークコロイドを有する標的黃斑変性症であったが, 16年後に網膜周辺に骨小体様色素沈着を来した. 周辺眼底と電気生理学的検査所見が同様な他の1家系3例も経験した. この4例は S 病と異なり, 視力が非常に低下し視野も網膜機能障害もはるかに強く, 網膜機能や視機能から, 標的黃斑症を呈するいずれの黃斑ジストロフィとも異なっていた. S 病と考えられ

る患者が初診したときにこのような疾患が念頭になれば, 予後に対する適切な指導もできないことになる. S 病については多数例の報告があるが, このような症例は未だ報告されていないようである. (日眼会誌 100:562-567, 1996)

キーワード: Stargardt 病/黄色斑眼底, 標的黃斑症, 黃斑ジストロフィ, ダークコロイド, 骨小体様色素沈着

A Special Form of Stargardt's Disease/Fundus Flavimaculatus

Ryo Suzuki¹⁾²⁾ and Tatsuo Hirose²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

²⁾Schepens Eye Research Institute, Department of Ophthalmology, Harvard Medical School

Abstract

Stargardt's disease is a bull's-eye macular dystrophy with the characteristic appearance of a perifoveal lesion. We have observed four cases of an autosomal recessive disease with fundus features undistinguishable from Stargardt's disease, but with a different nature and much poorer prognosis. One case typical of Stargardt's disease characterized with macular degeneration showed a bull's-eye with dark choroid. Sixteen years later, the same eye developed bone corpuscle pigmentation in the periphery with non-recordable electroretinogram. The other three cases were members of a single family. They showed typical macular degeneration

consistent with Stargardt's disease but had peripheral degeneration as well. Taking into account that there is a great diversity of retinal functions in Stargardt's disease, these features are different from those reported previously. Stargardt's disease should not be considered as a single clinical entity with a fair prognosis. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:562-567, 1996)

Key words: Stargardt's disease/Fundus flavimaculatus, Bull's eye maculopathy, Macular dystrophy, Dark choroid, Bone corpuscle pigmentation

I 緒 言

シュターガルト病(Stargardt 病)/黄色斑眼底(以下, S

病)¹⁾⁻³⁾は網膜機能や遺伝形式が同様の網膜の変性疾患で, Noble ら⁴⁾によって4つのタイプに分類されている. Itabashi ら⁵⁾は病型, 網膜病巣の部位, 検査所見や発症年

別刷請求先: 755 山口県宇部市西区小串 1144 山口大学医学部眼科学教室 鈴木 亮
(平成7年6月1日受付, 平成8年2月7日改訂受理)

Reprint requests to: Ryo Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine,
1144 Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi-ken 755, Japan

(Received June, 1, 1995 and accepted in revised form February 7, 1996)

齢に従って、S病の視機能を種々の面から調べた。

我々の経験した症例は、常染色体劣性遺伝でダークコロイド⁶⁾を有する。一見、典型的なS病であった。ところが、この4例は周辺眼底に色素沈着を認め、網膜電図(ERG)はnon-recordableで電気眼球運動図(EOG)、暗順応試験、色覚、錐体機能、視野などのすべてに強い異常を伴い、網膜機能や視機能の予後、電気生理学的検査がS病/黄色斑眼底と顕著に異なっていた。これらの4例を良性同心性黄斑ジストロフィ⁷⁾、進行性錐体杆体ジストロフィ、中心性輪紋状脈絡萎縮症⁸⁾、中心型網膜色素変性症⁹⁾、点状色素塊沈着型錐体ジストロフィ¹⁰⁾、Spielmeyer-Vogt病¹¹⁾やBatten病¹²⁾などと鑑別した。視機能の予後が著しく悪く、文献的に発表が見出せないので報告する。

本症をなおS病の範疇に入れるのが適当か否かは別として、その予後が著しく悪いことから、幼児期の遺伝性黄斑変性症の診断と両親への説明には注意が必要であろう。

II 方法および症例

症例1：男性

本症の眼底を図1, 2に示す。9歳(1977年)のときに

は両眼視力は0.2で前眼部は正常であった。初診時(図1 a, b, 2 a, b)は動脈は狭細化しておらず、両眼の黄斑は中心窩を除いて色素上皮の菲薄化がみられ、標的黃斑症であった。初診時の蛍光眼底撮影ではダークコロイドがみられた(図1 b, 2 b)。乳頭からの漏出はあまりなかった。網膜周辺に色素沈着はなかった。

しかしながら、図1 c, d, 2 c, d, eに示すように16年後(1993年, 25歳)、両眼とも視力は指数弁に低下し、視神経乳頭は蒼白、網膜血管は狭細化し網膜色素上皮はびまん性に萎縮し、蛍光眼底ではwindow defectによる過蛍光がみられた。中間周辺帯に多数の色素集族ないし骨小体様色素が全周にみられた。

検査所見を図3(初診時, 左; 16年後, 右)に示す。暗順応はTübinger視野計(Oculus, Dutenhofen, Germany)で測定した。暗順応検査では初診時はほぼ正常であったが、16年後はrod-cone breakがさらに不明瞭となり、錐体と杆体の両閾値が上昇していた。フリッカー検査(CFF値)はWolfら¹³⁾の方法でフリッカー装置(Model No E 622, Grason-Stadler Co, MA)を用いて行った。フリッカー検査では初診時に比べ視野全体にフリッカー値が低下した。初診時では、周辺視野はほぼ正常であった

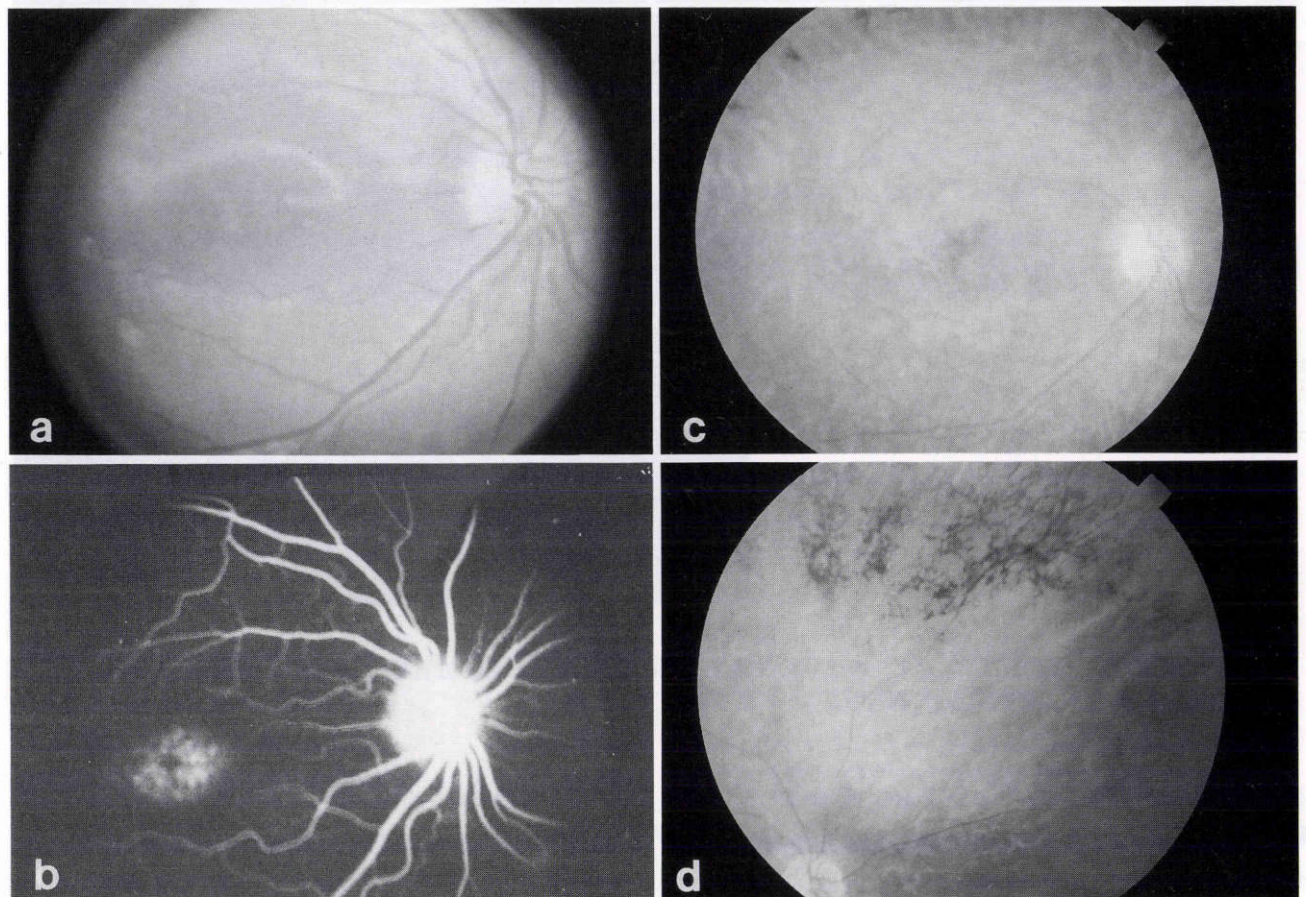


図1 症例1の右眼底。

a: 1977年の右後極部眼底 b: 1977年の右蛍光眼底所見 c: 1993年の右後極部眼底 d: 1993年の右周辺部眼底

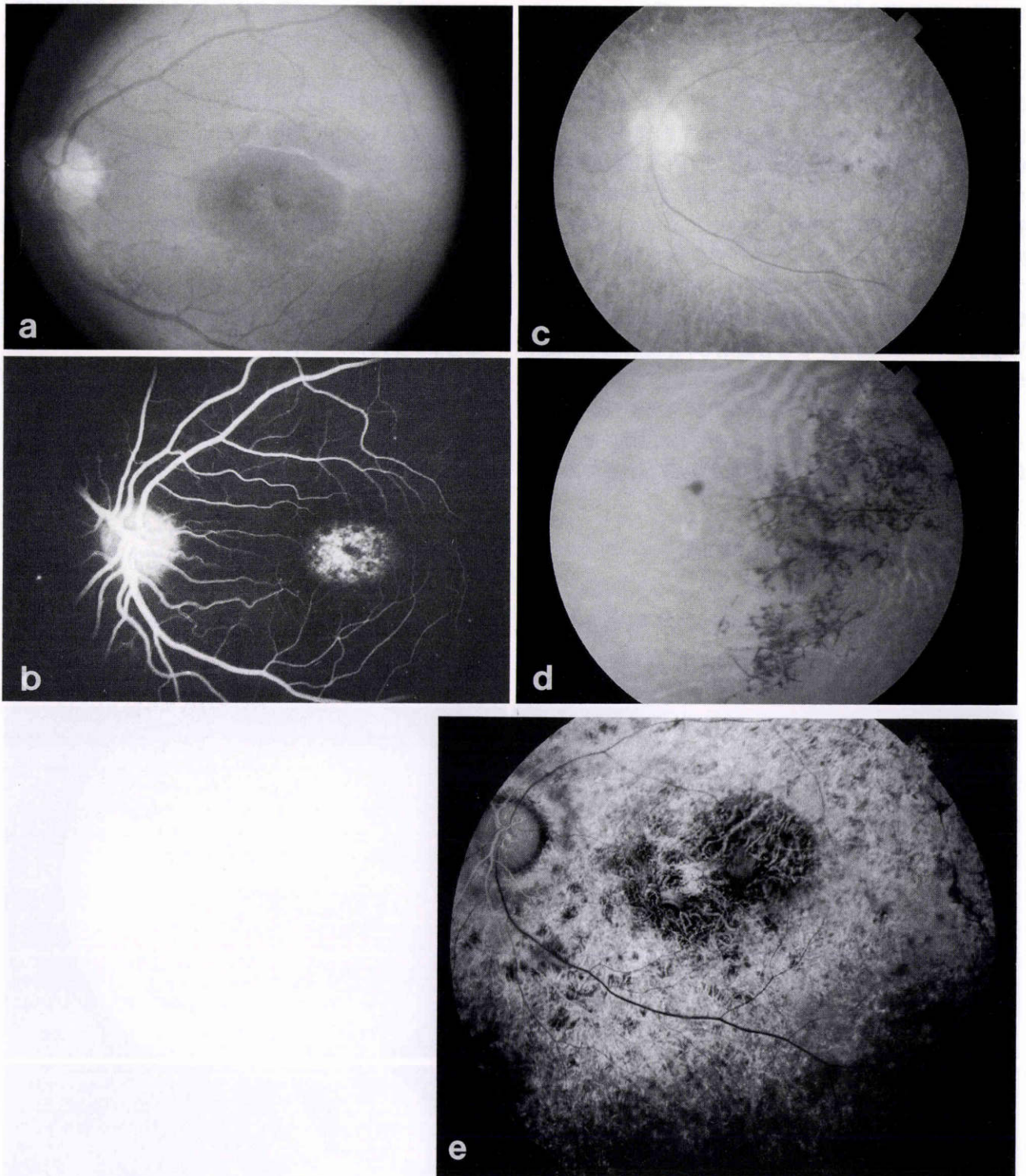


図2 症例1の左眼底.

a: 1977年の左後極部眼底 b: 1977年の左蛍光眼底所見 c: 1993年の左後極部眼底 d: 1993年の左周辺部眼底 e: 1993年の蛍光眼底所見

が, 16年後には著明に狭くなった. ERG¹⁴⁾¹⁵⁾は30分の暗順応の後に行った. 初診時は scotopic b波が少し減少する程度であったが, 16年後は non-recordable となった. EOG¹⁵⁾の L/D比は右眼 1.46, 左眼 1.63 と低下していた. パネル D 15 テストは Munsell Color 社製を用いて Macbeth Light Box (Newburgh, NY) の中で検査し, 不

規則な色覚障害を検出した.

症例2: 12歳, 長女

3歳の時に母親が視力障害に気付いていた. 12歳の少女は右視力(10/97×-1.25 D), 左視力(10/97×-1.0 D)であった.

両黄斑にはびまん性の萎縮がみられ, 周辺眼底には骨

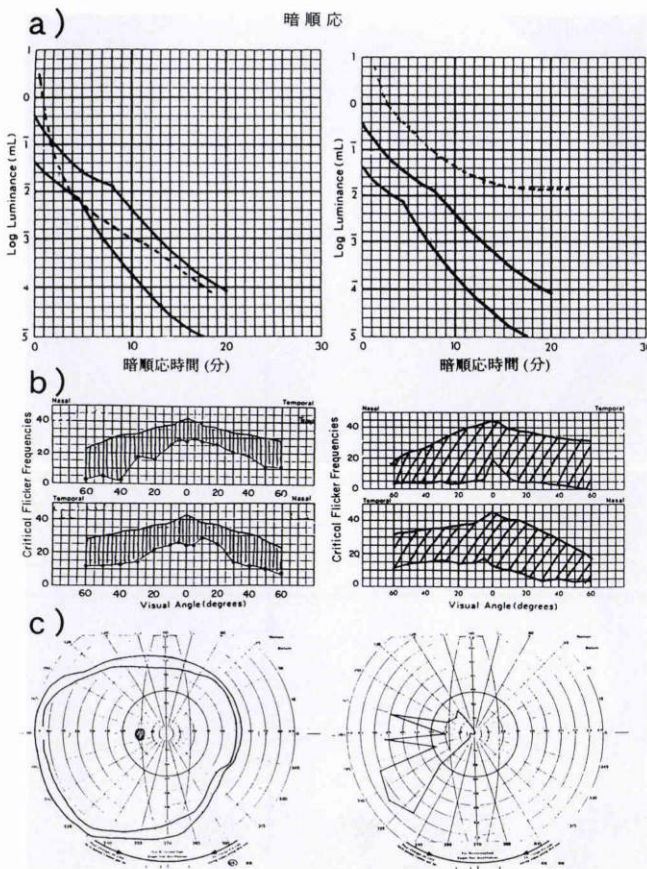


図 3 症例 1 の検査所見.

左は初診時 1977 年, 右はその 16 年後の所見
 a: 暗順応検査, rod-cone break が不明となり錐体杆体閾値が上昇した. b: CFF 値, 上段右眼, 下段左眼, 16 年前に比べほぼ全視野でフリッカー値が低下した. c: 視野, 16 年前に比べ周辺視野が不規則に狭窄した.

小体様の色素異常があった(図 4 a). 蛍光眼底ではダークコロイドがみられ, 後極部に多数の過蛍光がその周囲にみられた. 後極部眼底は S 病といえたが, 周辺部眼底はびまん性網膜色素ジストロフィの所見であった.

ERG は右眼は non-recordable で, 左眼の b 波は 42 %, EOG の L/D 比は右眼 1.39, 左眼 1.78 であった. 暗順応の障害は錐体, 杆体の双方にみられたが, 特に杆体機能の障害が著しく夜盲を呈していた. パネル D-15 テストでは不規則な色覚異常がみられた. フリッカー視野では全視野に CFF 値の低下があり, 視野は両眼とも上側周辺視野が中等度に狭小化していた. 両視野は 4.0 D のテレスコピックレンズで 10/25 まで改善した.

症例 3 : 10 歳, 長男

長男(10 歳)は, 6 歳頃から視力障害に気づき, 1993 年に紹介されてきた. 両視力は 10/109(矯正不能). 図 4 b に示すごとく, 黄斑には瀰漫性の色素上皮の変性巣がみられた. 中心窩反射は消失していた. 眼底は S 病に類似していたが, 周辺の変化を強く伴っていたので, むしろ網膜色素変性に類似していた. ERG は non-recordable で, PVER は最大視標でも記録不能であった. 暗順応検査で

は錐体機能はほぼ正常で杆体機能が著明に障害され, 錐体杆体分離を示した. 色覚は第 2 色覚異常を示し, CFF 値が視野全体で低下していた. 周辺視野には著明な収縮があった.

症例 4 : 5.5 歳, 次男

一家の次男の視力は左右眼ともに(10/60×1.0 D)であった. 黄斑は微細な色素と脱色素が混合し色素上皮の萎縮がみられ, 周辺網膜にも色素が沈着していた. 眼底所見はびまん性網膜色素ジストロフィで, ERG や PVER は記録できなかった. フラッシュ VER はすべての刺激強度で存在していた. 視野は狭かった.

症例 2 ~ 4 の両親と, その母方の祖父母は互いに従姉妹同士であった. 以上, 4 例の前眼部は正常であった.

III 考 按

第 1 例は初診時に S 病と診断され, 網膜周辺に色素沈着はなかった. しかし, 16 年後には周辺に異常な色素沈着を認め, 電気生理学的, その他の検査で非常に S 病と異なっていた. 他の 3 症例も同様で, S 病と異なり, 視機能が非常に低下した. S 病と考えられる患者が初診したときにこのような 4 例が念頭になれば, 予後の適切な説明ができないことになる. S 病については多数例の報告³⁾⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾があり珍しい症例^{18)~20)}があるが, 我々の調べた限りこのような症例は報告されていないようである.

我々の症例の視力は指数弁以上 0.1 以下である. 一般に S 病の視力低下は中等度²⁾³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾であり, 視力低下も緩慢である. 急激な視力低下¹⁸⁾も報告されてはいるが, 10 年間の 640 例の S 病で最悪の視力は 20/800¹⁶⁾である.

ERG は本症では強く障害されていた. S 病では錐体 b 波の反応は障害されることもある⁵⁾¹⁹⁾²¹⁾けれども, S 病のうち障害の強いタイプ 3E, 3L⁵⁾においてすら, ERG は記録されている. Non-recordable な ERG は S 病の診断を除外できる⁷⁾²¹⁾.

EOG も本症では強く障害されていたが, S 病では EOG は正常かほぼ正常である.

暗順応曲線も本症では顕著に障害されていた. S 病では, 3 型や 4 型において暗順応は多少は障害されても⁵⁾患者が夜盲となることはない.

色覚は, S 病では敏感な 100 hue テストで異常が検出されることはある¹⁶⁾¹⁷⁾²¹⁾けれども, 本症はパネル D-15 テストでさえ異常が著しかった.

CFF 値による錐体機能も本症では著しく障害されていた. 黄斑がびまん性に障害されると, S 病でも CFF 値が中心部の周囲で低下する²⁾⁵⁾⁸⁾²¹⁾ことはあるが, S 病では視野全体で過度に低下することはない.

周辺視野も本症では著しく障害されていた. S 病では中心暗点はみられても, S 病のタイプによって著明な視野狭窄はない⁴⁾⁵⁾¹⁶⁾.

以上の点で, 本症は S 病と大きく異なっているという

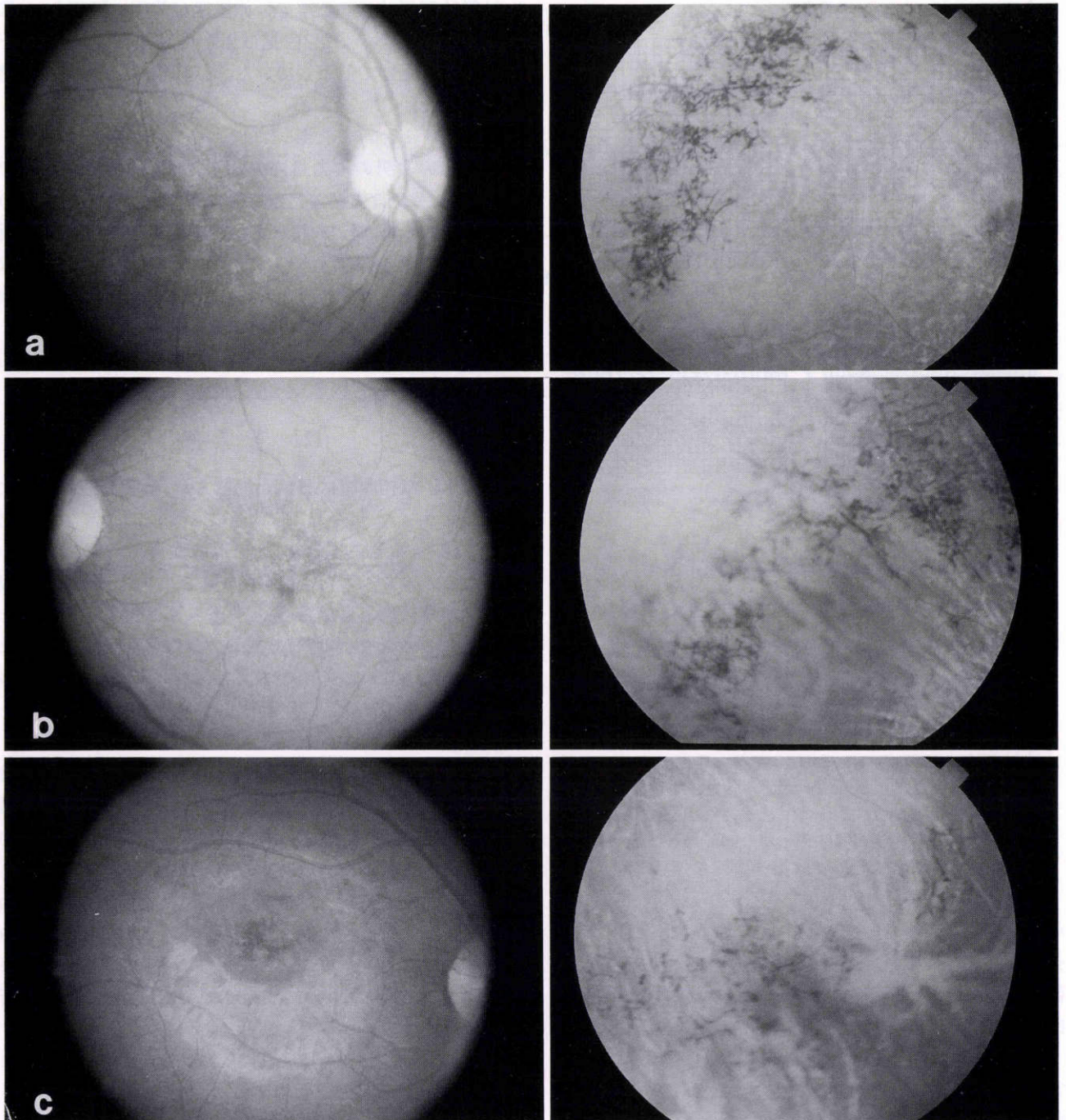


図4 各症例の後極部と周辺。

a: 症例2の右眼(後極部と周辺) b: 症例3の左眼(後極部と周辺) c: 症例4の右眼(後極部と周辺)

ことができる。

鑑別診断：良性同心状黄斑ジストロフィは常染色体優性遺伝で、報告されている最悪の視力が50歳患者の0.8で視力が良好であり、ERG、EOG、暗順応がほぼ正常である⁷⁾ので本症とは異なる。進行性錐体杆体ジストロフィはダークコロイドを示さないし、臨床所見、電気生理学的検査が本症例と異なる。中心性輪紋状脈絡膜萎縮症は発症時期が成人後期であり、家族歴や蛍光眼底所見が異なる⁸⁾。点状色素塊沈着型錐体ジストロフィ¹⁰⁾ではダークコロイドはみられるものの、黄斑と周辺の眼底所見、電気生

理的所見および経時的な現象が本症例と異なる。中心型網膜色素変性⁹⁾とは、ダークコロイドの蛍光眼底所見、色素沈着の初発の部位、電気生理の所見が本症例と異なる。小脳網膜変性症(cerebello-retinal degeneration)のうち、neuronal ceroid lipofuscinosis(幼若型ないし Spielmeyer-Vogt病)の網膜変性はERGの障害を伴い全盲に到るが、重篤な精神障害を伴い早期に死亡する¹¹⁾。Batten病は、晩発性、若年型、成人発症型のいずれにおいても知能障害、痙攣や他の精神症状が強い¹²⁾。以上の点で本症とは異なる。

S病は病巣部位と視機能から4型⁹⁾が知られており、タイプ毎に眼底や視機能が異なる。本疾患の眼底は当初はS病に類似していたが、本疾患はItabashiら⁹⁾の詳細な記述の中にも見出すことができず、発症時の眼底、視力予後、網膜機能が異なっていた。本症は今まで報告されたいずれのタイプにも属していない。

小児の黄斑ジストロフィに遭遇したとき、このような症例のあることを念頭におくべきだと考える。S病は長い経過観察でも網膜機能が比較的維持されているけれども、本症例は視機能の予後がきわめて悪いため、いわゆるS病に類似した眼底所見を診た場合、注意が必要である。

本論文の要旨は、第99回日本眼科学会総会(名古屋)で発表した。本研究は文部省在外研究の援助(鈴木)を受けた。

文 献

- 1) **Stargardt K**: Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. Graefes Arch Klin Ophthalmol 71: 534—550, 1909.
- 2) **Hadden OB, Gass JDM**: Fundus flavimaculatus and Stargardt's disease. Am J Ophthalmol 82: 527—539, 1976.
- 3) **Gelissen O, DeLaey JJ**: A clinical review of Stargardt's disease and/or fundus flavimaculatus with follow-up. Int Ophthalmol 82: 25—236, 1985.
- 4) **Noble KG, Carr RE**: Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Arch Ophthalmol 97: 1281—1285, 1971.
- 5) **Itabashi R, Katsumi O, Mehta MC, Wajima R, Tamai M, Hirose T**: Stargardt's disease/fundus flavimaculatus: Psychophysical and electrophysiological results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 231: 555—562, 1993.
- 6) **Fish G, Grey R, Sehmi, Bird AC**: The dark choroid in posterior retinal dystrophies. Br J Ophthalmol 65: 359—363, 1981.
- 7) **van den Biesen PR, Deutman AF, Pinckers AJLG**: Evolution of benign concentric annular macular dystrophy. Am J Ophthalmol 100: 73—78, 1985.
- 8) **Pinckers A, Cruysberg JRM, Aan de Kerk AL**: Main types of bull's eye maculopathy. Functional classification. Documenta Ophthalmol 58: 257—267, 1984.
- 9) **Welber RG**: Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ (Ed): Retina. Vol 1. CV Mosby, St Louis, 299, 1989.
- 10) **Krill AE**: Cone degeneration. In: Krill AE (Ed): Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Diseases. Harper & Row, Hagerstown, 421, 1977.
- 11) **Beckerman BL, Rapin I**: Ceroid lipofuscinosis. Am J Ophthalmol 80: 73—77, 1975.
- 12) **Hittner HM, Zeller RS**: Ceroid lipofuscinosis (Batten disease). Arch Ophthalmol 93: 178—182, 1975.
- 13) **Wolf E, Gaeta AM, Geer SE**: Critical flicker frequencies in flicker perimetry. Arch Ophthalmol 80: 347—351, 1968.
- 14) **Hirose T, Katsumi O, Pruett RC, Sakaue H, Mehta M**: Retinal function in birdshot retinopathy. Acta Ophthalmol 69: 327—337, 1991.
- 15) **Arden GB, Barrada A, Kelsey JH**: New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. Br J Ophthalmol 46: 449—467, 1962.
- 16) **Collee CM, Jalkh AE, Weiter JJ, Friedman GR**: Visual improvement with low vision aids in Stargardt's disease. Ophthalmology 92: 1657—1659, 1985.
- 17) **Fonda G, Gardner LR**: Characteristics and low vision corrections in Stargardt's disease. Educational and vocational achievements enhanced by low vision corrections. Ophthalmology 92: 1084—1091, 1985.
- 18) **Hayasaka S, Kurome H, Noda S, Mihara M**: Initial rapid decrease in visual acuity in siblings with Stargardt's disease. Jpn J Ophthalmol 37: 485—489, 1993.
- 19) **Iijima H, Gohdo T, Hosaka O**: Fundus flavimaculatus with severely reduced cone electroretinogram. Jpn J Ophthalmol 36: 249—256, 1992.
- 20) **Merin S, Landau J**: Abnormal findings in relatives of patients with juvenile hereditary macular degeneration (Stargardt's disease). Ophthalmologica 16: 1—10, 1970.
- 21) **Moloney JBM, Mooney DJ, O'Connor MA**: Retinal function in Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. Am J Ophthalmol 96: 57—65, 1983.