

加齢黄斑変性の兄弟例

吉田 起章, 吉田 綾子, 本多 薫, 本多 貴一, 坂本 泰二, 石橋 達朗

九州大学大学院医学系研究科眼科学教室

要 約

背景：加齢黄斑変性の病因は現在ほとんど解明されていないが、遺伝的要因や環境的要因が関与しているといわれている。我々は加齢黄斑変性の兄弟例を経験した。

症例：発端者である三男の右眼底に網膜色素上皮の異常とドルーゼンを、左眼底に漿液性網膜剥離、ドルーゼンと脈絡膜新生血管を、また、長男の右眼底の中心窩上方に脈絡膜新生血管を、その周囲に網膜下出血、漿液性網膜剥離があった。三男の左眼、長男の右眼に光凝固治療を

行った。一方、四男の両眼黄斑部に網膜色素上皮の異常を、右眼アーケード内にドルーゼンを、五男の左眼黄斑部にドルーゼンがあった。

結論：6人兄弟のうち、2人に加齢黄斑変性を、2人に加齢黄斑変性の前駆病変と考えられる所見があった。(日眼会誌 104: 644—647, 2000)

キーワード：加齢黄斑変性, 家系, 脈絡膜新生血管

Siblings with Age-related Macular Degeneration in a Pedigree

Motoaki Yoshida, Ayako Yoshida, Kaoru Honda, Takakazu Honda,
Taiji Sakamoto and Tatsuro Ishibashi

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

Abstract

Background : The pathogenesis of age-related macular degeneration remains unknown. Environmental and genetic factors have been shown to be associated with in this disease. We report siblings with age-related macular degeneration.

Cases : The proband (the third of 6 siblings) was found to have retinal pigment epithelial abnormalities and drusen of the right macula, and serous retinal detachment, drusen, and choroidal neovascularization of the left macula. Examination of the eldest siblings showed choroidal neovascularization, subretinal hemorrhage, and serous retinal detachment of the right macula. The left eye of the proband and the right eye of the eldest siblings were treated with

laser photocoagulation. The fourth sibling was examined, and findings included retinal pigment epithelial abnormalities of both maculas and drusen of the right eye. The sixth sibling had drusen of the left macula.

Conclusion : We report a family in which two siblings had age-related macular degeneration and two other siblings had abnormalities of the maculas. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 644—647, 2000)

Key words : Age-related macular degeneration, Siblings, Pedigree, Choroidal neovascularization

I 緒 言

加齢黄斑変性は、視力予後が悪く、特に新生血管板 (choroidal neovascularization, CNV) が黄斑部に生じた場合には、適切な治療が確立していないのが現状である。現在、有効性が証明されている治療法として光凝固治療が広く行われているが^{1)~4)}、この治療適応となる症例には

限りがあり、再発も多く、また、凝固部位が暗点として残るために理想的な治療法とはいえない^{5) 6)}。低線量放射線治療も試みられているが、その成績は良好とはいえない。

この疾患の原因については、ほとんど明らかになっていないが、様々な環境の因子⁷⁾や遺伝的因子⁸⁾が関わっているのではないかと報告されている。欧米では家系調査⁹⁾や双生児における発症の研究¹⁰⁾などが行われている

別刷請求先：812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学大学院医学系研究科眼科学教室 吉田 起章
(平成11年5月20日受付, 平成12年3月8日改訂受理)

Reprint requests to: Motoaki Yoshida, M.D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received May 20, 1999 and accepted in revised form March 8, 2000)

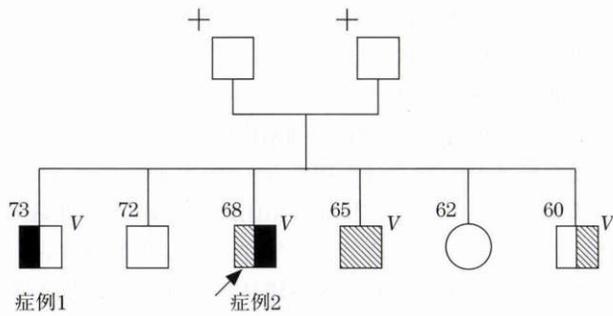


図 1 症例の家系図.

+: 死亡者 ✓: 検査済 ■: 黄斑部網膜色素上皮異常, ドルーゼンなど ▨: 罹患眼

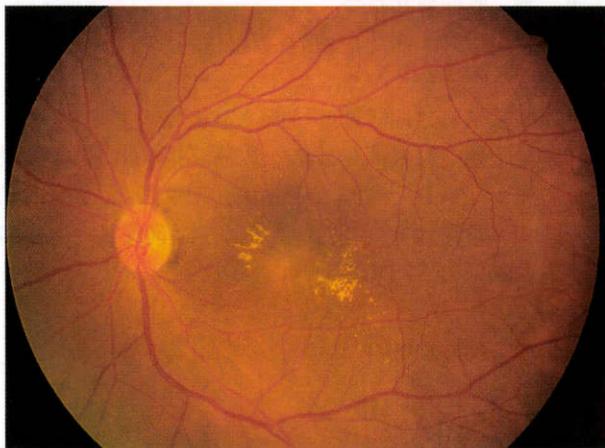


図 2 症例 1 の 1994 年 12 月 15 日の眼底写真.

黄斑部に漿液性網膜剥離, ドルーゼン, 脈絡膜新生血管が存在する.

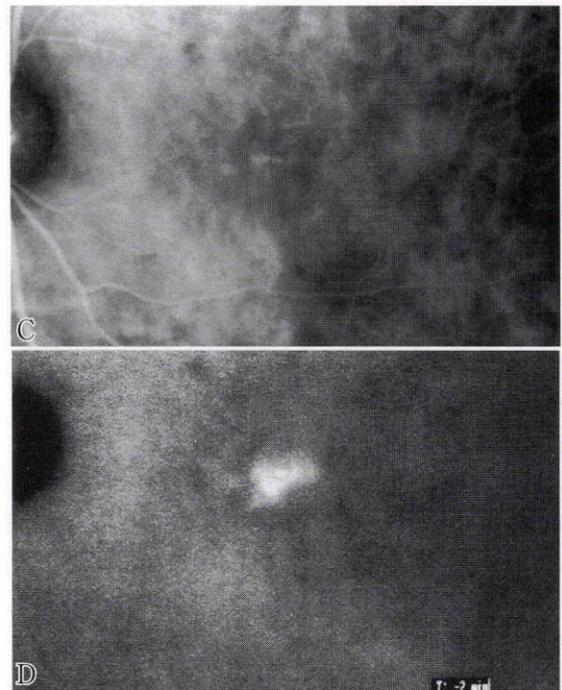


図 3 症例 1 の 1994 年 12 月 15 日の造影写真.

C: フルオレセイン蛍光眼底造影後期. A の過蛍光部から周囲へ蛍光色素の漏出がある. D: インドシアニングリーン蛍光眼底造影後期. 黄斑部に網目状の過蛍光と, その周囲に色素の漏出がある.

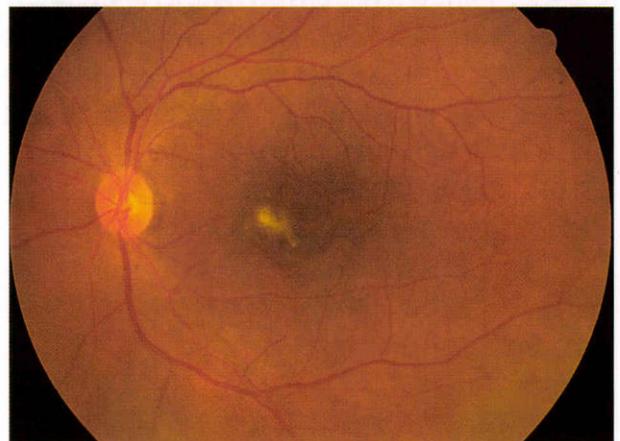
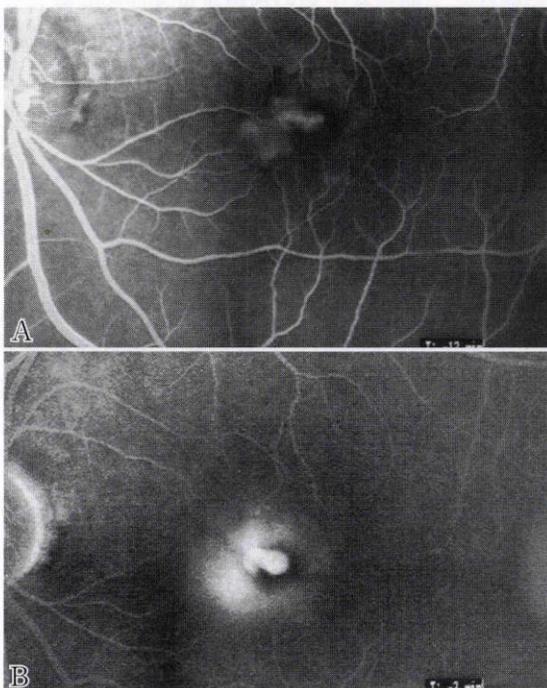


図 4 症例 1 の 1996 年 5 月 9 日 (光凝固後) の眼底写真. 黄斑部に瘢痕組織がある.



A: フルオレセイン蛍光眼底造影早期. 黄斑部に網目状の過蛍光がある. B: インドシアニングリーン蛍光眼底造影早期. 黄斑部に網目状の過蛍光がある.

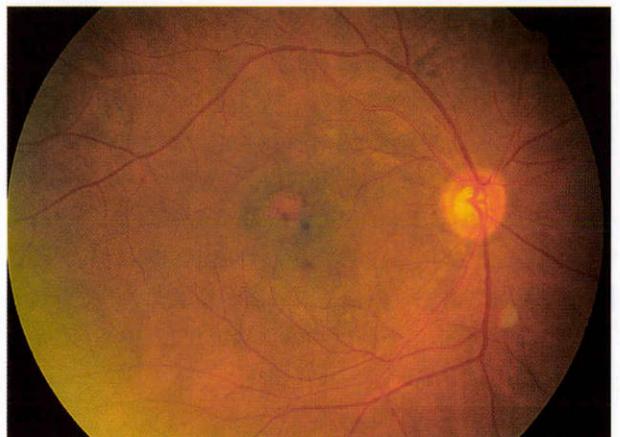


図 5 症例 2 の 1995 年 9 月 21 日右眼底写真. 中心窩上方に脈絡膜新生血管がある.

が、日本では我々の調べた限りでは、瀬口ら¹¹⁾の同胞例が報告されているのみである。我々は兄弟で発症した加齢黄斑変性を経験した。

II 症 例

症例 1 : 66 歳, 男性, 発端者, 三男.

初 診 : 1994 年 1 月 21 日.

主 訴 : 左眼視力低下, 変視症.

現病歴 : 1993 年 10 月頃から, 左眼視力低下, 変視症を自覚したため, 九州大学病院眼科を受診した.

生活歴 : 喫煙 (+).

家族歴 : 特記すべきことなし.

初診時所見 : 視力は右眼 0.4 (1.5), 左眼 0.2 (0.7). 眼圧は右眼 18 mmHg, 左眼 18 mmHg で, 前眼部, 中間透光体に特記すべき異常はなかった. 右眼底には網膜色素上皮の異常とドルーゼンが, 左眼底には漿液性網膜剥離, ドルーゼンと脈絡膜新生血管が存在した.

経 過 : 脈絡膜新生血管が中心窩にかかっており, 視力が比較的良好であったので, 光凝固を行わず経過を観察した. 1994 年 12 月 15 日には, 右眼視力が 0.1 に低下し, 漿液性網膜剥離も増大していた (図 2). 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ともに, 早期に黄斑部に網目状の過蛍光, 後期にはこの部位から周囲への蛍光色素の漏出があった (図 3). 色素レーザー光凝固 (590 nm, 0.20 s, 70 spots) を行った. その後, 2 回光凝固を追加し, 網膜下出血などの病巣は癒痕化した (図 4). 1999 年 1 月 21 日の視力は 0.1 となっている.

症例 2 : 73 歳, 男性, 長男.

初 診 : 1995 年 9 月 13 日.

主 訴 : 右眼視力低下.

現病歴 : 1 週間ほど前から右眼の視力低下を自覚し, 九州大学病院眼科を初診した.

生活歴 : 喫煙 (+).

家族歴 : 弟 (三男) が加齢黄斑変性.

初診時所見 : 視力は右眼 0.7 (矯正不能), 左眼 (1.0). 眼圧は右眼 11 mmHg, 左眼 18 mmHg で, 前眼部, 中間透光体, 左眼底に特記すべき異常はなかった. 右眼底の中心窩上方に脈絡膜新生血管が存在し, その周囲に網膜下出血, 漿液性網膜剥離があり (図 5), 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で上記の位置に脈絡膜新生血管が存在していた.

経 過 : 脈絡膜新生血管に対して色素レーザー光凝固 (590 nm, 0.20 sec, 200 mW, 40 spots) を行った. その後, 視力は 0.1 となり, 脈絡膜新生血管は中心窩に拡大し, 周囲の網膜下出血や漿液性網膜剥離が増大した. 経過観察したところ, 約 1 年後には病巣は癒痕化した, 1998 年 11 月 12 日の視力は 0.04 である.

症例 3 : 65 歳, 男性, 四男.

初 診 : 1996 年 2 月 1 日.

主 訴 : 眼底検査希望.

現病歴 : 自覚症状なし.

生活歴 : 喫煙 (+).

家族歴 : 兄 (長男, 三男) が加齢黄斑変性.

初診時所見 : 視力は右眼 0.5 (1.2), 左眼 0.7 (0.8). 眼圧は右眼 14 mmHg, 左眼 16 mmHg で, 前眼部, 中間透光体に特記すべき異常はなかった. 眼底には両眼黄斑部に 2 分の 1 瞳孔間距離 (PD) 大の斑状の網膜色素上皮の異常が, 右眼アーケード内の中心窩外方に 2 分の 1 PD 大の顆粒状の軟性ドルーゼンが存在していた.

経 過 : 視力良好のため, 以後来院せず.

症例 4 : 60 歳, 男性, 五男.

初 診 : 1996 年 2 月 1 日.

主 訴 : 眼底検査希望.

現病歴 : 自覚症状なし.

生活歴 : 喫煙 (+).

家族歴 : 兄 (長男, 三男) が加齢黄斑変性.

初診時所見 : 視力は右眼 0.2 (1.5), 左眼 0.15 (1.2). 眼圧は右眼 14 mmHg, 左眼 15 mmHg で, 前眼部, 中間透光体, 右眼底に特記すべき異常はなく, 左眼黄斑部の中心窩内下方に 5 分の 1 PD 大の斑状の軟性ドルーゼンがあった.

経 過 : 視力良好のため来院せず.

III 考 按

Silvestri ら¹²⁾は加齢黄斑変性患者の同胞 81 人, 対照の同胞 78 人について調査し, 前者のうち 20 名に加齢黄斑変性があったが, 後者は 1 名しかなかったと報告している. また, Meyers ら¹⁰⁾は 134 組の双生児について調査し, 一卵性と二卵性双生児の加齢黄斑変性の発症について検討し, 前者では 25 組すべて両方に発症しているのに対して (100%), 後者では 12 組中 5 例のみで両方に発症していた (42%). さらに, Seddon ら⁸⁾は加齢黄斑変性の患者の親, 兄弟あるいは子供において, 対照に比べて有意に黄斑症の割合が高いことを示している. これらの報告は, 加齢黄斑変性の発症に遺伝的な因子が関与している可能性を推定している.

これに対して日本では, 瀬口ら¹¹⁾が 4 人兄弟中 2 人に発症した同胞例を報告しているのみで, 彼らはインドシアニングリーン蛍光眼底造影を行っておらず, 加齢黄斑変性を発症した妹には脈絡膜新生血管をみていない. 本例は 6 人兄弟のうち, 2 人に加齢黄斑変性を発症し, 2 人にドルーゼンもしくは網膜色素上皮の異常といった加齢黄斑変性の前駆病変と考え得る所見が存在しており, この兄弟の黄斑病変には遺伝因子が関与している可能性がある.

一方, 加齢黄斑変性の発症に関与するその他のリスクファクターとして, 喫煙などの生活歴, 心疾患などの基礎疾患などが報告⁷⁾¹³⁾されている. 本例では長女を除く兄

弟すべてに喫煙歴があり、このような環境因子も関与していると考えられる。兄弟には喫煙歴が多いものの、日光曝露と考えられる生活歴はなく、また幼少時から成人に至るまで同じ家庭環境で生活しているため、環境因子を排除した解析は難しい。遺伝因子と環境因子の相互作用が加齢黄斑変性の発症に関わっていると考えられる。

加齢黄斑変性は、発症が比較的高齢であることが一つの特徴である。本例では四男と五男に加齢黄斑変性の前駆病変があったことから、この 2 人も今後発症する可能性がある。眼底検査を行っていない残り 2 人について、調査し得る限りでは、特に眼疾患の存在を推定させる訴えはなかった。しかし、Hyman ら¹³⁾は加齢黄斑変性の多発した家系の中で、特に問題がないと思われた同胞の 30% にドルーゼンなど加齢黄斑変性の前駆病変が存在していると報告しており、今後、機会をみつけて眼底検査を行う必要がある。また、この兄弟の両親については特に眼疾患の有無についてわかっていない。眼底の変化が軽度であったため自覚症状がなかったか、発症する前に死亡した可能性もある。また、この兄弟の子供たちには年齢が 50 歳を越えている者もあり、前駆病変が既に存在しているかもしれない。

加齢黄斑変性に対する治療法としては、光凝固の他に、最近では放射線治療も試みられている。放射線治療の成績は報告によって様々であり、その有効性は確立していないが、新生血管が小さい症例においては放射線治療が有効であるとの報告もある。本例のように、加齢黄斑変性の兄弟例があったことにより、患者の兄弟、親、子供の検査を行うことによって、新生血管が小さいうちに発見できる可能性があると考えられる。

最近、加齢黄斑変性の原因遺伝子についても様々な報告¹⁴⁾¹⁵⁾がなされ、加齢黄斑変性の原因、病体解明へ注目が集まっているが、十分な結果が得られているとはいえない。遺伝的要因、環境的要因両面からのアプローチが必要である。我々は兄弟で発症した加齢黄斑変性を経験した。自覚症状のない兄弟の黄斑部にも変化があるので、本家系の未調査の例や、他の加齢黄斑変性患者の親、兄弟などについても検討する必要がある。

文 献

- 1) **Macular Photocoagulation Study Group** : Laser photocoaguration of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 109: 1232—1241, 1991.
- 2) **Macular Photocoagulation Study Group** : Laser photocoaguration of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 109:

1220—1241, 1991.

- 3) **Macular Photocoagulation Study Group** : Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 112: 489—499, 1994.
- 4) **Macular Photocoagulation Study Group** : Visual outcome after laser photocoaguration for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Arch Ophthalmol 112: 480—488, 1994.
- 5) **Chakravarthy U, Gardiner TA, Maguire CJ, Archer DB** : Localised gamma Irradiation and experimental intraocular proliferation. Trans Ophthalmol Soc UK 104: 792—799, 1985.
- 6) 吉田綾子, 本多 薫, 石橋達朗, 塩山善之 : 加齢黄斑変性症に対する放射線治療. 眼科 40: 1623—1630, 1998.
- 7) **The eye disease case-control Study Group** : Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 110: 1701—1708, 1992.
- 8) **Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD** : Familial aggregation of age-related maculopathy. Am J Ophthalmol 123: 199—206, 1997.
- 9) **De La Paz MA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Seddon JM** : Phenotypic heterogeneity in families with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 120: 757—766, 1995.
- 10) **Meyers SM, Greene T, Gutman FA** : A twin study of macular degeneration. Am J Ophthalmol 120: 757—766, 1995.
- 11) 瀬口ゆり, 中塚和夫, 矢野哲男, 藤山 誠, 松村絹子, 今泉雅資 : 同胞にみられた老人性黄斑変性症. 眼臨 84: 2445—2457, 1990.
- 12) **Silvestri G, Johnston PB, Hghes AE** : Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? Eye 8: 564—568, 1994.
- 13) **Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL** : Senile macular degeneration: A case control study. Am J Epidemiol 118: 213—227, 1983.
- 14) **Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, et al** : Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. Science 277: 1805—1807, 1997.
- 15) **Stone EM, Webster AR, Vandenburg K, Sterb LM, Hockey RR, Lotery AJ, et al** : Allelic variation in ABCR associated with Stargardt disease but not age-related macular degeneration. Nature Genet 20: 328—329, 1998.