若年の網膜色素変性患者に併発した黄斑円孔

雨宮かおり[1)], 高橋 政代[1)], 西田 明弘[1)], 松村 美代[2)], 早川むつ子[3)], 本田 孔士[1)]
[1)]京都大学大学院医学研究科視覚病態学教室，[2)]関西医科大学眼科学教室，[3)]順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：炎症，外傷歴のない若年の網膜色素変性患者の片眼に黄斑円孔を併発した1例の臨床像を記載し，硝子体手術により除去した黄斑円孔周囲の網膜上膜を組織細胞学的に検討すること．

症 例：24歳，男性．幼少時から夜盲を自覚，近医で網膜色素変性と診断されていた．18歳時に順天堂大学眼科で左眼黄斑円孔(Stage 2)を指摘されたが，22歳時に転居に伴い当科に紹介された．初診時矯正視力は右眼1.0，左眼0.5であった．黄斑円孔は徐々に拡大し，2年後には左眼矯正視力0.2と低下したため，硝子体手術を施行した．手術で黄色調の厚い膜を黄斑円孔周囲から除去した．術後，黄斑円孔は閉鎖し，左眼矯正視力は0.7まで改善した．網膜上膜は多数の細胞成分(マクロファージ，グリア細胞，線維芽細胞，貪食細胞，細線維)を含んでおり，キサントフィルの色調と思われる濃黄色を呈した．

結 論：本症例は，基礎疾患の網膜色素変性による硝子体変性が関与した続発性黄斑円孔であると推測した．
(日眼会誌 106：236—242，2002)

キーワード：黄斑円孔，網膜色素変性，若年者，硝子体手術，網膜上膜

A Macular Hole in the Eye of a Young Patient with Retinitis Pigmentosa

Kaori Amemiya[1)], Masayo Takahashi[1)], Akihiro Nishida[1)], Miyo Matsumura[2)]
Mutsuko Hayakawa[3)] and Yoshihito Honda[1)]
[1)]*Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduated School of Medicine, Kyoto University*
[2)]*Department of Ophthalmology, Kansai Medical University*
[3)]*Department of Ophthalmology, Juntendo University, School of Medicine*

Abstract

***Purpose*：To describe the histological and cytological findings in the epiretinal membrane around a macular hole.**

***Case*：A 24-year-old male patient with retinitis pigmentosa had had night blindness since childhood. A macular hole(Stage 2) in his left eye was noted when he was 18 years old. He visited our department when he was 22 years old. The visual acuity on the left was 0.5 at the first examination and two years later it was 0.2 with enlargement of the macular hole. Pars plana vitrectomy was applied, and we removed the thick yellow epiretinal membrane around the hole. The macular hole was closed, and the visual acuity improved to 0.7. The removed membrane contained many cells including macrophages, Müller cells, glial cells, and fibroblasts. There were many granules that appeared to be xantophyll outside the cell bodies.**

***Conclusion*：The components of the membrane suggest that the macular hole was caused by vitreous degeneration due to retinitis pigmentosa.**
(J Jpn Ophthalmol Soc 106：236—242, 2002)

Key words：Macular hole, Retinitis pigmentosa, Young patient, Vitrectomy, Epiretinal membrane

I 緒 言

黄斑円孔には，特発性黄斑円孔とぶどう膜炎といった炎症，外傷によって生じる続発性黄斑円孔がある．特発性黄斑円孔が50～70歳の女性に好発するのに対し，若年者の黄斑円孔は続発性であり，原因は外傷によるものが大部分を占める[1)2)]．

一方，網膜色素変性の黄斑部合併症として，嚢胞様黄斑浮腫，網膜上膜などの他に黄斑円孔が3例報告[3)4)]されているが，すべて中高年の女性に併発したもので，特

別刷請求先：606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科視覚病態学教室 雨宮かおり
(平成12年7月12日受付，平成13年10月24日改訂受理)
Reprint requests to： Kaori Amemiya, M. D. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Graduated School of Medicine, Kyoto University. 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
(Received July 12, 2000 and accepted in revised form October 24, 2001)

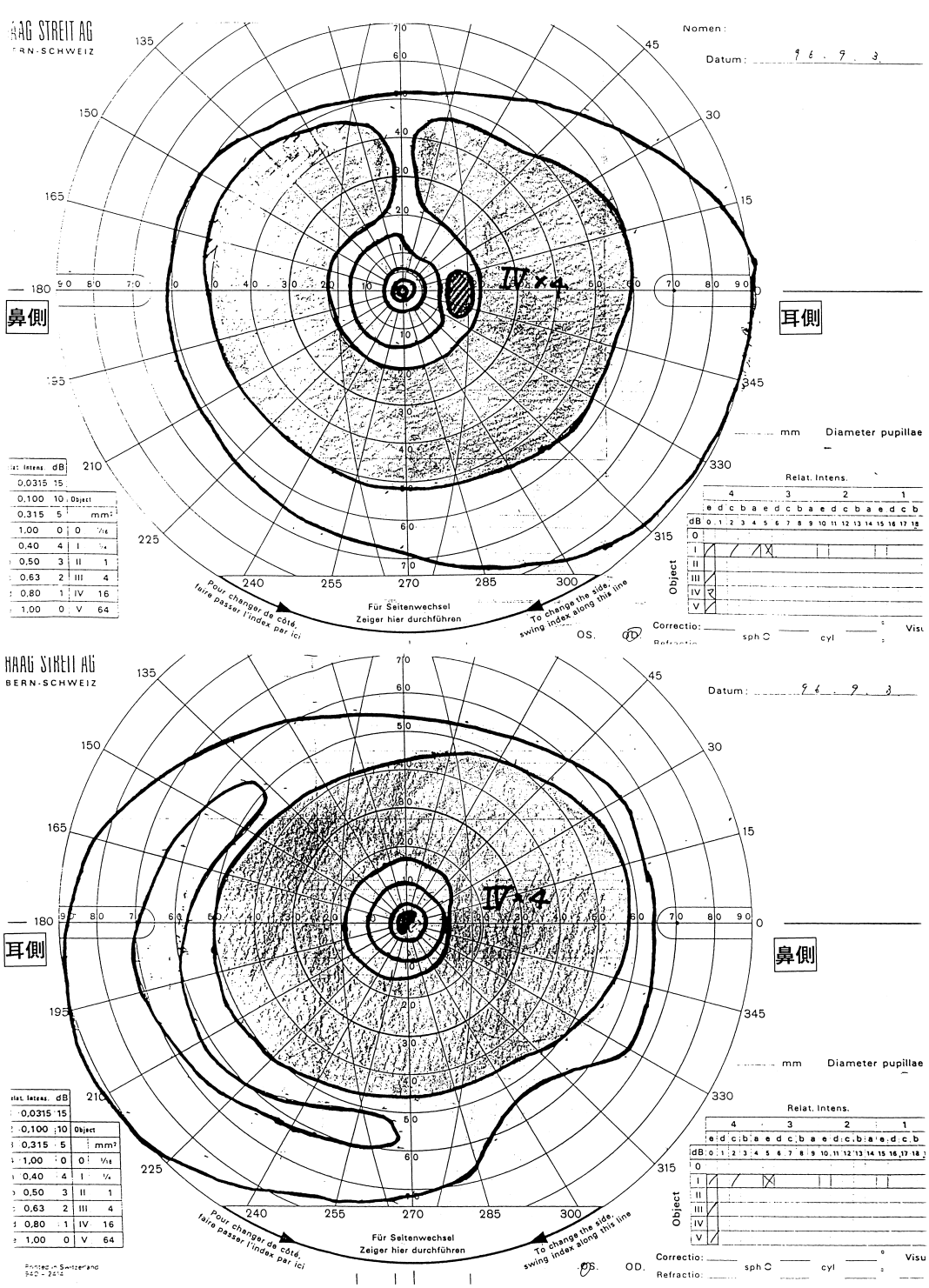

図 1　術前の Goldmann 視野検査結果.
左右同程度の輪状暗点を呈する．左眼のみに中心暗点がある．

発性黄斑円孔が網膜色素変性眼に合併したとも考えられる．また，網膜色素変性眼に対する硝子体手術の報告[3)7)]はさらに少ない．

今回，我々は外傷歴のない若年の網膜色素変性患者に併発した黄斑円孔を経験した．この症例に対し硝子体手術を行い，黄斑円孔の閉鎖と視力の向上を得たのでこの臨床像を報告するとともに，術中所見および術中に得た網膜上膜の組織細胞像から本症例の成因に関して考察を加える．

II　症　　例

患　者：24 歳，男性.
初　診：1996 年 9 月 3 日.
主　訴：左眼視力低下.

現病歴：幼少時から夜盲を自覚し，順天堂大学附属病院眼科で両眼網膜色素変性と診断された．1990年(16歳時)ごろから左眼視力低下および変視症を自覚し，1992年(18歳時)順天堂大学附属病院再診時に左眼黄斑円孔(Stage 2)を指摘された．その後，症状に著変はなく，1996年(22歳時)転居に伴って当科紹介受診となった．

初診時所見：視力は右眼1.0(1.2×−0.5D⊂cyl−1.25 DAx 170°)，左眼0.2(0.5×−2.5 D⊂cyl−2.0 DAx 20°)であった．前眼部には特に異常なく，中間透光体にも混濁はなかった．眼底は両眼ともに後極部網膜を残し，網膜周辺部の骨小体色素沈着を伴う定型網膜色素変性があり，左眼黄斑部に網膜上膜を伴ったGass分類Stage 2の円孔が確認された．硝子体中には索状の混濁が散在したが，後部硝子体剝離を示すWeiss ringはなかった．視野は両眼同程度の輪状暗点を呈していた．また，網膜電図ではa波，b波ともに消失していた．

経　過：左眼黄斑円孔はその後，徐々に拡大しStage 3となり，左眼視力も矯正0.2まで低下したため，1998年8月，左眼硝子体手術を施行した．左眼眼底には下方縁に数個の小さな嚢胞を伴った1/5乳頭径の黄斑円孔が観察された．円孔の辺縁は鮮明で網膜上膜が付着していた．

術直前のGoldmann視野計による動的視野検査では，両眼同程度の輪状暗点を呈しており，中心視野は20度弱を残すのみであった．左眼のみに中心比較暗点があった(図1)．静的視野検査(Humphrey視野計，プログラム30-2)では中心暗点を検出できなかったが，slit beam sign(Watzke-Allen test)は左眼で陽性であった．

III　光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡用標本作製

術中摘出した網膜上膜を2.5%グルタルアルデヒド，2%パラホルムアルデヒド，0.1Mリン酸緩衝液混合液で4℃一晩浸漬固定後，1% OsO_4で4℃90分後固定した．アルコール系列およびプロピレンオキシドを用いて脱水後，エポン812に60℃二晩かけて包埋した．ウルトラミクロトーム(LKB)で準超薄および超薄切片を作製し，光学顕微鏡用には準超薄切片を1%トルイジンブルーで染色し，観察した．電子顕微鏡用に超薄切片を酢酸ウラン7分，クエン酸鉛2分で電子染色し，電子顕微鏡(日本電子JEM-120 EX)で観察した．

IV　結　果

手術開始時眼底：後極部を残し，網膜に骨小体様色素沈着がみられた．黄斑部にStage 3に拡大した黄斑円孔があった．また，黄斑円孔の下方縁に嚢胞様変化が観察された(図2)．

術中所見：硝子体は，高度に液化しており，索状の硝子体線維が散在していた．後部硝子体剝離は生じていなかったが，網膜と後部硝子体膜の癒着が強く，後部硝子体剝離は作製困難で，円孔周囲の網膜上膜のみを剝離した．網膜上膜の剝離には，左眼後極部をdiamond-dusted flexible canulaで擦過し，濃黄色の厚い膜の断端を得た後，鑷子で円孔周囲を反時計回りに剝離した．網膜上膜は円孔全周にあり，連続した一枚の膜として除去された．また，黄斑円孔は全層円孔であることを確認した(図3)．

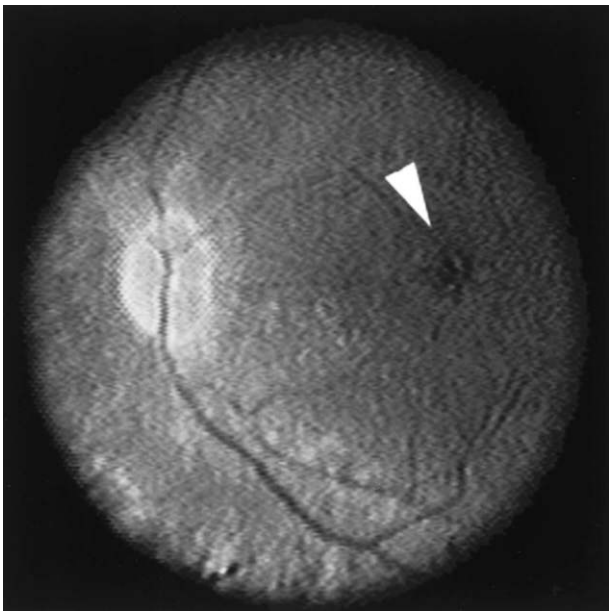

図2　術開始時眼底．
後極部を残し，骨小体様色素沈着がある．Stage 3の黄斑円孔がみられる．円孔の下方縁に嚢胞様変化が観察される．

術後経過：検眼鏡的に黄斑円孔は完全に閉鎖し，自覚症状もslit signも陰性となった．左眼視力は，術後6か月で0.2(0.7×+3.0 D⊂cyl−1.25 DAx 170°)に改善した(図4)．若年者であったため，白内障手術は施行しなかったが，核白内障の進行は現在のところない．また，周辺網膜裂孔発生，円孔の再開，周辺部の視野欠損などの合併症も術後24か月現在までみられていない．

組織細胞学的所見：光学顕微鏡では，手術で得られた網膜上膜が多数の細胞成分を含んでいるのが観察された(図5)．電子顕微鏡では数種類の細胞がみられた(図6)．①やや明るい核を持ち，クロマチンは主に辺縁に分布し，リソソームや顆粒，空胞様構造がみられ，やや不明瞭な形をしたマクロファージ(図7)や，②細線維が密に存在し多数のグリコーゲン顆粒が散在する暗細胞を呈するMüller様細胞と，グリコーゲン，リボゾームに富むが，細線維に乏しい星状膠様細胞といったグリア系細胞(図8)がみられた．③細胞周囲に細線維を多数伴い，細胞内小器官に富み，比較的細長い細胞で，細胞外にもコラーゲン細線維が多数存在し，細胞のくぼみに細線維が貯留しており，線維芽細胞であると考えられた(図9)．④細胞外には多数の細線維の集積した部分も存在した

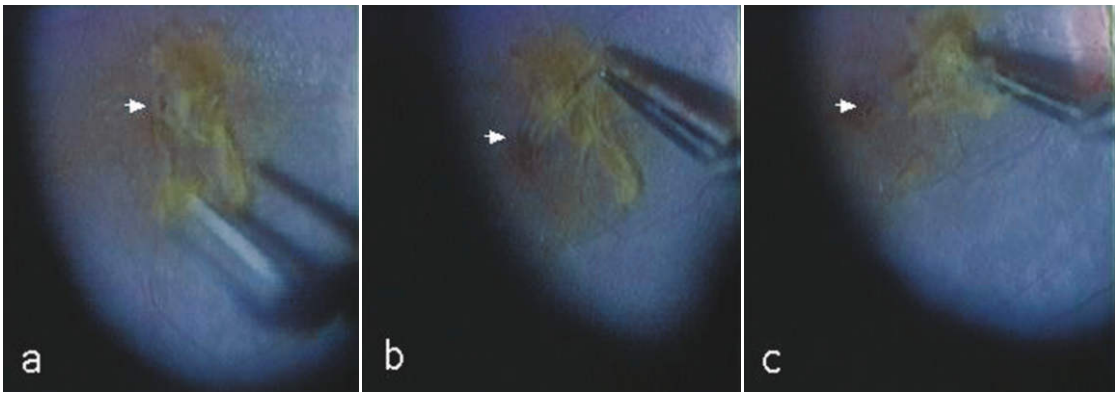

図 3　術中写真.
a：濃黄色の分厚い膜の断端が立ち上がっている．b：網膜上膜を反時計回りに剝離．c：網膜上膜が円孔周囲から解除されている．矢印：黄斑円孔部

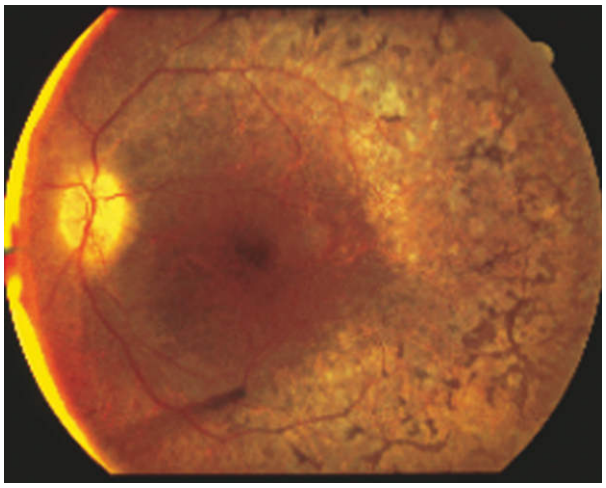

図 4　術後眼底.
黄斑円孔は完全に閉鎖している．

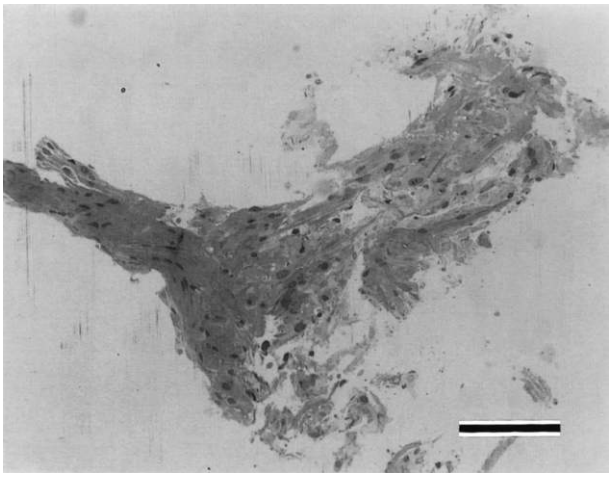

図 5　光学顕微鏡組織像.
網膜上膜のトルイジンブルー染色．多種類の細胞を含む．バーは 100 μm

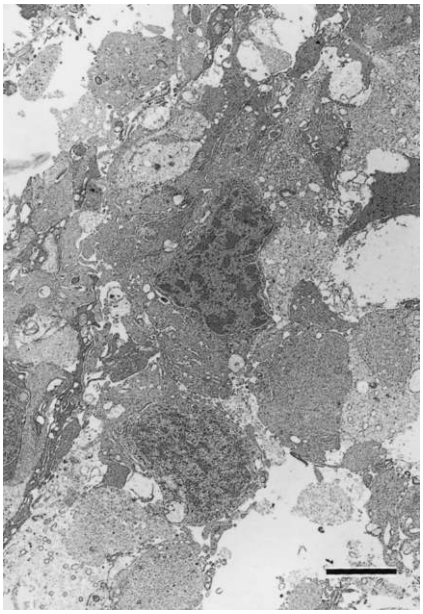

図 6　電子顕微鏡像.
数種類の細胞が混在し，極性はない．バーは 2 μm

(図 10)．

V　考　　按

若年者の黄斑円孔は，続発性に生じるものが多く，20 歳前後の男性では外傷によるものが大部分を占める．外傷以外の若年者における黄斑円孔の原因としては，炎症によるもの，硝子体牽引症候群によるものが報告[1)3)]されている．炎症による続発性黄斑円孔には，サルコイドーシス，Behçet 病，血管炎，その他原因不明の後部ぶどう膜炎による症例報告[1)]があるが，いずれも 40 歳前後の症例で本症例のような 20 代の報告はない．また，硝子体牽引症候群では，10〜30 歳までの報告があり，本症例と年齢的には近いが，分層円孔のみで全層円孔の報告[3)4)]はない．

本症例は 20 代若年男性の Gass 分類 Stage 3 の黄斑

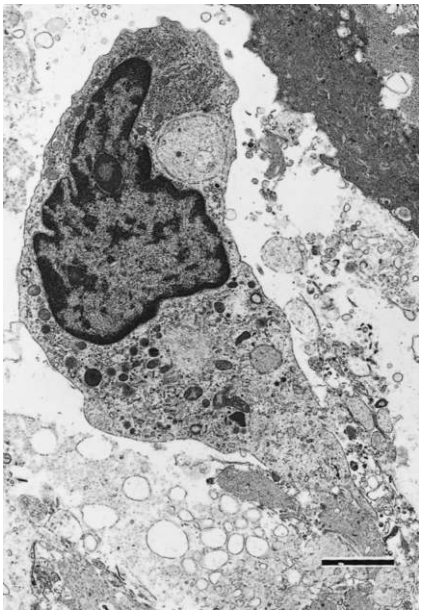

図 7 電子顕微鏡像.
やや不明瞭な形をしたマクロファージ．やや明るい核を持つ．クロマチンは主に辺縁に分布している．リソソームや顆粒，空胞様構造がみられる．バーは 2 μm

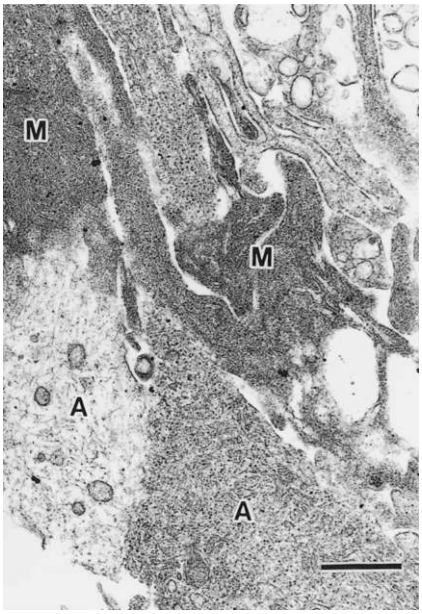

図 8 電子顕微鏡像.
細線維が密に存在し，多数のグリコーゲン顆粒が散在する暗細胞を呈する Müller 様細胞(M)と，グリコーゲン，リボゾームに富むが，細線維に乏しい星状膠様細胞といったグリア系細胞(A)がある．バーは 800 nm

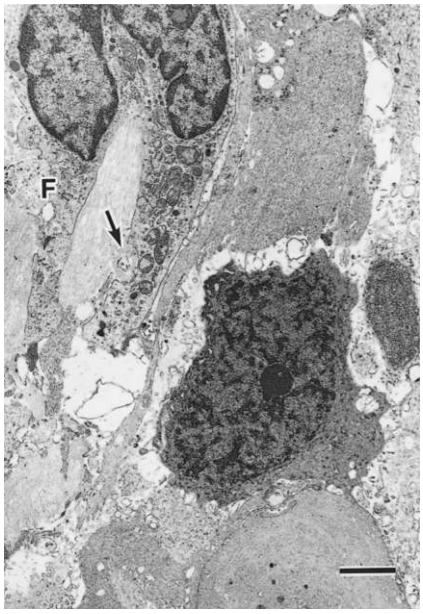

図 9 電子顕微鏡像.
細胞周囲に細線維を多数伴う，細胞内小器官に富む線維芽細胞(F)がみられる．比較的細長い細胞で，細胞外にもコラーゲン細線維が多数存在する．細胞のくぼみ(矢印)に細線維が貯留している．バーは 2 μm

図 10 電子顕微鏡像.
多数の細線維の集積した部分も細胞外に存在する．バーは 400 nm

円孔であるが，外傷および炎症性疾患の既往はなかった．18 歳時に Stage 2 と診断されているが，症状から推察して 16 歳ごろから発生していた可能性があり，外傷以外では最も若い年齢の黄斑円孔の症例報告である．若年者の外傷以外の原因で生じた全層性黄斑円孔の報告自体非常にまれであり[4)~6)]，網膜色素変性が黄斑円孔の形成に関与しているのではないかと思われた．

一方，網膜色素変性に併発する黄斑病変については，類嚢胞黄斑浮腫(CME)，びまん性黄斑浮腫，網膜上膜，黄斑円孔があげられる[3)7)~10)]．しかし，この中で黄斑円孔の報告は多くない．本邦で数例報告されているのみで，いずれも特発性黄斑円孔の好発年齢層である中高年齢の女性である[3)10)]．

本症例の黄斑円孔の原因となった網膜上膜は，通常の特発性黄斑円孔に伴う上膜とは違い，キサントフィルの色調と思われる濃い黄色調の分厚い膜であった．一般に，特発性黄斑円孔に伴う網膜上膜の細胞成分については，線維状の星状膠様細胞をはじめとして線維芽細胞，筋線維芽様細胞，マクロファージ，膠原線維，炎症細胞，硝子体細胞，網膜色素上皮細胞，血管内皮細胞が膜の形成に関与していると報告[11]されている．これらの細胞は，膜の中に必ずしも存在しないこともあり，また，存在する場合でも類似した形態や機能の細胞に変化したり，種々の修飾を受け，正確に同定することが困難な場合が多い[11)~13)]．黄斑円孔に伴う硝子体中の増殖組織の中には，筋線維芽細胞類似の細胞が存在し，その細胞の細胞膜下にある紡錘状線維が，筋線維のように収縮するため黄斑部が牽引されると推測されている[11)14)]．しかし，本症例ではこのような筋線維芽細胞を思わせる細胞はみられなかった．本症例の網膜上膜には貪食細胞，線維芽細胞，そしてグリア系細胞が含まれ，細胞外には細線維が多くみられたが，炎症細胞はみられなかった．これらは，過去の報告で特発性黄斑円孔に伴う網膜上膜の電子顕微鏡観察で確認された細胞と多くは同種のものであったが，過去の報告に比べ同種の細胞が 1 か所に固まって存在せず，多種の細胞が混在したことが特徴であった[6)11)~13)]．

以上の電子顕微鏡所見と，長期にわたって円孔が形成されたことを考慮すると，本症例は特発性黄斑円孔形成の機序とは異なり，筋線維芽細胞は円孔形成と円孔拡大にはあまり関与していなかった可能性がある．一方，我々の標本中に筋線維芽細胞が含まれていなかっただけであるという可能性も否定できない．また，本症例は網膜色素変性という，薄い網膜に生じた円孔であり，術中みられた高度な硝子体変性と分厚い後部硝子体皮質が黄斑部に付着していて，何かの衝撃を受けたような場合に円孔を生じた可能性も考えられる．

ある程度まとまった同種の細胞の配置や塊が存在せず，種々の細胞が混在したことは，細胞の同定を困難にした．これは，組織の採取の仕方にも問題があるかもしれないが，Stage 2 から採取に至るまでの期間が長期にわたったため，様々な細胞成分が遊走，増殖し，種々の修飾を受け混ざったものと推測する．これらの細胞には，極性もみられなかった．

また，① 網膜色素上皮細胞はみられなかったこと，② Müller 細胞と考えられるグリア系細胞も，暗細胞で細胞内細線維が密に存在し，その間にリボゾーム，グリコーゲンが散在したことから，この Müller 細胞類似グリア系細胞が，Müller 細胞の硝子体側 1/3 にみられる構造に似ていることを考えると，本症例の増殖組織の細胞は，網膜の比較的表層のものと考えられた．

網膜色素変性に併発した黄斑円孔に対する手術成績に関しては，武田ら[4)]が手術後の周辺視野狭窄の悪化を報告しているが，今回の症例では視野への影響はなかった．これは武田ら[4)]の報告が 73 歳と 61 歳の高齢の症例であったため，本症例よりもさらに視細胞の変性が進行しており，手術侵襲に対して抵抗力が弱かったためとも考えられる．今後，本症例でも視野の左右差を含め慎重に経過を観察していきたい．

以上，網膜色素変性に伴う若年性続発性黄斑円孔の症例を報告した．本症例は，硝子体手術時の網膜上膜の除去によって円孔の閉鎖が得られたことから，網膜上膜が円孔形成に深く関わっていたと思われる．しかし，網膜上膜の構成成分は，過去の報告にある特発性黄斑円孔[11)~13)]や高度近視に伴う黄斑円孔[14)]に比べ，多種類の細胞が混在した，濃黄色の非常に厚い膜であるという相違点があった．また，術中所見では，本症例の硝子体はほとんどゲルがなく液化していたが，後部硝子体剝離は生じておらず，黄斑部の網膜上に後部硝子体皮質が残存していた．このような硝子体の変性は，網膜色素変性によるものと考えられ，若年者でありながら黄斑円孔形成の原因になったのではないかと推察される．

稿を終えるに当たり，電子顕微鏡所見につきご助言いただきました長崎大学眼科学教室雨宮次生教授に深謝いたします．

文　献

1) **Nussenblatt RB**：Macular alterations secondary to intraocular inflammatory disease. Ophthalmology 93：984—9882, 1986.
2) **Gass JDM**：Stereoscopic Atlas of Macular Disease. Mosby, St Louis, 684—693, 1987.
3) **伊藤康雄，水谷　聡，荻野誠周**：定型網膜色素変性症に黄斑円孔を合併した一例：眼紀 46：290—294，1995.
4) **武田洋子，堀田一樹，平形明人，三木大二郎，前田利根，樋田哲夫**：網膜色素変性症に合併した黄斑円孔に対する硝子体手術の経験：臨眼 92：286—290，1998.
5) **Sihota R, Paul AH**：Vitreofoveal traction syndrome in the young. Acta Ophthalmol 70：123—127, 1992.
6) **中田安彦，岩崎琢也，若林美宏，後藤　浩，臼井正彦，森本建吾**：若年男性に発生した特異な黄斑円孔の一症例：眼臨 92：544—545，1998.
7) **南條由佳子，池田恒彦，森　和彦，安原　徹，澤　浩，小泉　諭**，他：網膜色素変性症に黄斑部牽引性網膜剝離を合併した一例：臨眼 53：483—487，1999.
8) **小林利恵，加藤　勝，渡邉郁緒**：網膜色素変性の黄斑所見：眼紀 44：167—171，1993.
9) **Fishman GA, Maggiano JM, Fishman M**：Foveal lesions seen in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 95：1993—1996, 1977.
10) **Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S**：

Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 128：185—189, 1999.
11) **Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A**：Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236：248—254, 1998.
12) **Yoon HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, L'Hernault NL, Grossniklaus NE**：Ultrastructual features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. Am J Ophthalmol 122：67—75, 1996.
13) **Blain P, Paques M, Massin P, Erginay A, Spielmann AC, Santiago PY, Gaudric A**：Epiretinal membranes surrouding idiopathic macular holes. Retina 18：316—321, 1998.
14) **Ishida S, Yamazaki K, Shinoda K, Kawashima S, Oguchi Y**：Macular hole retinal detachment in highly myopic eyes：Ultrastructure of surgically removed epiretinal membrane and clinicopathologic correlation. Retina 20：176—183, 2000.