

第 106 回 日本眼科学会総会 特別講演 I

新しい疾患概念の確立
— 先天停止性夜盲の完全型と不全型 —

三宅 養三

名古屋大学大学院医学研究科眼科

共同研究者

寺崎 浩子, 平野 耕治, 佐藤 美保, 中村 誠, 嶋津 和弘, 堀尾 直市
 近藤 峰生, 近藤 永子, 鈴木 聡, 伊藤 逸毅, 谷川 篤宏, 加地 秀
 朴 昌華, 平井 淑江, 岡本 洋子, 森 雅子, 鈴木 俊光, 高桑 英夫
 柰野久美子, 高井 佳子, 山本英津子, 堀 健二, 倉地 隆, 丹羽 敬
 伊藤 正, 浅見 哲, 上野 真治, 丹羽 英康, 西口 康二

石川 浩平, 天野 恵美 (名古屋大学大学院医学研究科眼科)

堀口 正之 (藤田保健衛生大学眼科学教室), 堀田 喜裕 (浜松医科大学眼科学教室)

森 磁夫, 片山 直美 (名古屋大学環境医学研究所宇宙医学実験センター)

川瀬 芳克, 神田 孝子, 塩瀬 芳彦 (愛知県総合保健センター)

要 約

著者が分類した先天停止性夜盲の完全型と不全型は異なった疾患であり, 不全型は過去に報告のない新しい疾患であることを証明するため永年にわたって行ってきた研究を総括する。

眼底に異常をみない先天停止性夜盲で網膜電図(ERG)のb波に選択的減弱がみられ, いわゆるnegative ERGを示す疾患は以前はSchubert-Bornschein型として一括されていた。我々はそれを杆体系機能の有無により便宜上, 完全型と不全型とに分類したが, この他にこの両者にはERG律動様小波や錐体系ERGに明確で普遍的な差がみられ, 同一疾患のphenotypeの変化ではなく, 異なった疾患の集合であるとの仮説を立てた。この仮説は近年分子遺伝学的に証明された。すなわち, X染色体劣性遺伝の完全型はnyctalopin(NYX)に, 不全型は網膜特異性のカルシウムチャンネル α_1 -subunitに繋がるCACNA1F遺伝子に変異が同定され, これにより両者は異なった疾患であることが証明された。不全型はこの部に遺伝子変異を認めた最初の疾患として眼科学に登場した。

我々が過去に正確に分類できた先天停止性夜盲症例は90例であり, 完全型49例, 不全型41例であった。15例の不全型に遺伝子検索がなされ, すべての症例にCACNA1F遺伝子に変異が同定された。一方, この15例に含まれていないnegative ERGを示す明らかに進

行性の同胞にCACNA1F遺伝子の変異がみられた。この事実はCACNA1F遺伝子変異は不全型のみならず, 進行性の網膜疾患の原因ともなり得ることが判明した。11例の完全型に遺伝子検索がなされ, 6例にNYX変異がみられ, 他の5例にはNYXにもCACNA1Fにも変異は同定されず, 常染色体劣性の完全型と思われる。我々が判定した診断と遺伝子変異との比較から判明したことは, 正確なERG評価により両者は確実に鑑別できることである。その他の臨床所見を総括すると, 平均視力は完全型, 不全型ともに中等度減弱した症例が多く, 屈折異常は完全型では強度, 中等度近視が多く, 不全型では近視から遠視に至るまで限なく分布していた。

病態生理を臨床例と動物眼を用いて検討したところ, 完全型は視細胞からON型双極細胞に繋がるON経路の機能消失が杆体系, 錐体系ともにみられる, いわゆるOFF網膜であることが判明した。一方, 不全型はON, OFF経路をすべて含む双極細胞あるいはそこへのシナプスの不完全な機能異常であることが判明した。さらに, 黄斑部局所ERGを用いた研究により, 完全型も不全型も網膜全体の機能障害に対して, 黄斑部が比較的選択的に機能障害から回避されていることが判明した。

不全型の患者はほとんど夜盲を訴えず, ERG検査が施行されず, そのため他疾患として不全型が見落とされ

別刷請求先: 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部眼科学教室 三宅 養三
 (平成 14 年 8 月 15 日受付, 平成 14 年 10 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Yozo Miyake, M. D. Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine,
 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

(Received August 15, 2002 and accepted in revised form October 11, 2002)

ることが多い。しかし、それほど頻度の低い疾患ではなく、臨床の場で本症も意識する必要がある。

不全型は小口病に次いで日本人が同定し、その遺伝子変異まで同定された遺伝性網膜疾患であり、まだ病態生理学的に未知の部分が多く、今後の研究が待たれる。完全型、不全型という呼称は同一疾患の機能分類を想像させ、これに代わって各々 CSNB 1, CSNB 2 と呼ぶ提案が国際的になされている。(日眼会誌 106 : 737-756,

2002)

キーワード : 先天停止性夜盲, Schubert-Bornschein type, 完全型, 不全型, CSNB 1, CSNB 2, 双極細胞機能不全, 過分極反応, 脱分極反応, カルシウムチャンネル遺伝子, NYX 遺伝子

A Review

Establishment of the Concept of New Clinical Entities

—Complete and Incomplete Form of Congenital Stationary Night Blindness—

Yozo Miyake

Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine

Abstract

I summarized our long-term study to prove that the complete and incomplete types of congenital stationary night blindness (CSNB) are different clinical entities and that the latter is a newly identified disease which has never been reported in the past. CSNB with normal fundi and negative electroretinogram (ERG) showing selective reduction of the b-wave was previously known as the "Schubert-Bornschein type". For the sake of convenience, we classified the disease into two types according to the absence or the presence of rod function : complete CSNB and incomplete CSNB.

The hereditary mode of the former is X-linked recessive and autosomal recessive, while that of the latter is X-linked recessive. They are never found together in a single family. We found several additional differences between the two types, including ERG oscillatory potentials, cone mediated ERG, and refractive errors, all leading us to hypothesize that the two types are not variants of a single disease but are the sum of two different clinical entities. Our hypothesis has recently been proven true by molecular genetical analysis. Namely, the mutated gene in X-linked recessive complete CSNB was found in the nycctalopin (NYX) gene, while that in incomplete CSNB was found in the calcium channel (CACNA1F) gene which encodes the retina-specific calcium channel α_1 -subunit. These results proved that complete and incomplete CSNB are different clinical entities and that the latter is the first disease of the eye which discloses mutation of this region.

We classified 90 patients to include 49 complete and 41 incomplete types. Fifteen incomplete CSNB patients underwent gene analysis and they all

showed mutation of the CACNA1F gene. We also examined for gene mutation in several patients who had progressive retinal disease and negative ERG and found two siblings with CACNA1F gene mutation. This finding indicates that the mutation of the CACNA1F gene can also cause progressive retinal disease in addition to incomplete CSNB. Gene analysis of 11 patients with complete CSNB was performed and 6 revealed mutation of the NYX gene. The remaining 5 patients showed neither NYX nor CACNA1F gene mutation, suggesting they are of autosomal recessive complete CSNB where gene mutation has not been identified. The comparison of our phenotype and genotype diagnosis indicated that a precise ERG analysis can provide correct differentiation between complete and incomplete types. Other clinical findings include moderately low visual acuity in both types, high or moderate myopia in complete CSNB, and wide distribution from myopia to hyperopia in incomplete CSNB.

Pathophysiology studies using clinical patients and animal models suggested that complete CSNB has a complete defect of the ON-bipolar cells or their synapses in the rod and cone visual pathways, leaving the OFF pathway intact (OFF-retina). On the other hand, the incomplete CSNB has an incomplete defect of the ON and OFF bipolar cells or their synapses in the rod and cone visual pathways. The macular function is relatively well preserved in both types, which was shown by focal macular ERG.

The incomplete CSNB patients seldom complain of night blindness, which causes us to overlook this disease because we then tend not to perform ERG testing. This disease is not so rare and clinicians

should be more aware of its existence.

The incomplete CSNB is a new hereditary retinal disease detected by Japanese investigators just like the Oguchi disease, and it has much unknown pathophysiology which needs to be identified in the future. Since the namings of complete and incomplete CSNB may be misunderstood as indicating functional classification of one disease, it has been proposed internationally to change the name “complete type” to CSNB 1 and that of “incomplete type”

to CSNB 2. (J Jpn Ophthalmol Soc 106 : 737—756, 2002)

Key words : Congenital stationary night blindness, Schubert-Bornschein type, Complete type, Incomplete type, CSNB1, CSNB2, Bipolar cell function, Hyperpolarizing response, Depolarizing response, Calcium channel gene, NYX gene

I 緒 言

先天停止性夜盲である小口病や白点状眼底はその眼底が特徴的であり、診断は容易である。眼底に特記する異常のみられない本症は、古くは狭義先天性停止性夜盲と呼ばれ、古くからその存在は知られていた。しかし、網膜電図(ERG)が臨床に使用されるようになり狭義先天性停止性夜盲の病態生理学的解明が進み、幾多の新しい事実が判明した。著者がこの疾患に興味を持ったのは1970年であり、それ以来30年以上にわたってこの疾患について多くの研究を行ってきた。その結果、完全型と不全型という新しい疾患概念を確立することができ、それが分子遺伝学的に証明された。さらに、その特異な病態生理をほぼ解明することができた。

今稿では著者の行った研究の道程を回顧し、その結果として得られた新しい疾患概念の確立と分子遺伝学的研究、さらにはその病態生理に関する研究につき述べる。

II 先達による成果

1943年に美田¹⁾は種々の遺伝形式の先天停止性夜盲を報告しており、この中には狭義先天性停止性夜盲も含まれているが、まだERGのないころであり、その分析には大きな限界があった。1950年代に入り、ERGが臨床に登場して、疾患の整理が始まった。1952年にSchubertら²⁾はERGのb波が選択的に減弱してa波より小さくなる、いわゆるnegative typeを示す症例を報告し、その後この型はSchubert-Bornschein型(S-B型)と呼ばれるようになった。1955年にRiggs³⁾はERGが全体的に減弱する型を報告し、これはその後Riggs型と呼ばれるようになった。

著者がS-B型の本症に最初に遭遇した1970年には、本邦では既に永田⁴⁾、中島⁵⁾、堀江⁶⁾、窪田⁷⁾、広瀬⁸⁾らによりS-B型の電気生理学的研究が行われていた。この中で特筆すべきは、永田⁴⁾はその錐体系ERGに着目し、特にOFF反応が波形形成に大きな役割を果たすこと、その結果、高頻度のflicker反応では正常によく似た反応になることなどをコンピュータのまだ利用できない時代に実証していることである。当時判明していたS-B

型の臨床症状を列記すると、正常眼底、強度近視、視力障害、杆体機能障害、a波振幅が正常なnegative ERG、正常眼球電図(EOG)、それに遺伝形式としてX染色体劣性、常染色体劣性であった。

著者がこの疾患に興味をいだいた一つの理由に本症の特異な病態がある。すなわち、当時Carrら⁹⁾、Alpernら¹⁰⁾はS-B型は夜盲症であるにもかかわらず、retinal densitometryによる研究結果から本症のロドプシンの動態は正常であることを示唆していた。ERGのa波が正常でb波が著しく減弱してnegative ERGになること、網膜外層機能を表すEOGが正常であること、それに上記したロドプシンの動態が正常である本症は夜盲の責任病巣が視細胞より中枢であろうと想像され、杆体系双極細胞の機能障害が疑われていた。

III 最初の出会い

1970年に著者はS-B型先天停止性夜盲(CSNB)の一家系に遭遇した¹¹⁾。X染色体劣性が示唆される3名のCSNBの患者(このうち、2名の検査がなされた)と1名の網膜色素変性患者が混合した家系であった。CSNBの患者は、ERGはnegative波形で正常EOGを示し、典型的なS-B型CSNBと考えた。ただ、同一家系に網膜色素変性が混在しており、その点では極めて特異な家系であり、まだ分子遺伝学的研究は行われていない時代ではあったが、著者はS-B型CSNBと網膜色素変性の異常遺伝子の関連性について興味をもって考えたことを覚えている。

32年後の2002年に、この家系の分子遺伝学的検討を含む検査を再度行った。32年前には強い白色閃光刺激で記録した杆体・錐体混合ERGしか記録されていなかったもので、比較的同様な刺激条件で症例1のERGを記録してみたところ、32年前と比べ減弱はみられないどころかb波振幅が増大しているような所見が得られた(図1)。詳細なERG検査の結果、この家系のS-B型症例は後述する不全型であることが判明し、それは分子遺伝学的検索でも実証された。32年経って得られた結論は、本家系は停止性夜盲と進行性夜盲である網膜色素変性が偶然に同一家系に表れた奇異な家系であり、両疾

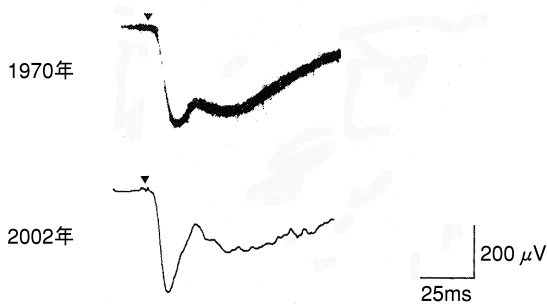


図 1

1970年に記録した Schubert-Bornschein 型先天停止性夜盲の強い白色閃光刺激による網膜電図(ERG)(上)と32年後の2002年にほぼ同じ条件で記録した ERG(下)。

患の間の遺伝子的関連はなさそうであることであった。

IV 新しい分類

この最初の本症との出会い後、愛知県総合保健センター(塩瀬芳彦部長)で小児の ERG 検査をするうちに、著者は多くの S-B 型 CSNB 症例を経験した。最初はその網膜色素上皮や網膜血管の柵機構に興味をもち、それが全く正常であること¹²⁾、また X 染色体劣性の本症の女性保因者を多数検討し、ERG の律動様小波に振幅の減弱がみられること¹³⁾¹⁴⁾を報告した。

1979年に留学先のボストンから帰朝後、杆体系と錐体系 ERG とを分離記録する検査をルチーンに行うようになり S-B 型 CSNB を詳細に検討し、杆体系機能で分類すると便宜上完全型と不全型との2つに分類が可能であることを見出した¹⁵⁾。図2に完全型と不全型の典型例の ERG を示す。いずれも30分の暗順応後に強い白色閃光刺激で記録(杆体・錐体混合反応)すると(Bright flash), ERG 波形は a 波が正常で、b 波が a 波より小さい negative type となり、S-B 型の特徴を示す。律動様小波は、不全型では記録可能であるが、完全型では消失している。杆体系(Rod)ERG は、完全型では全く消失しており、不全型では残存している。この結果は、心理物理的に測定した暗順応曲線でも示され、完全型は杆体(二次)暗順応がみられず、不全型ではこれがみられた。この杆体系機能の差から完全型、不全型と便宜上命名したのである。しかし興味深いことに、錐体系 ERG (Cone ERG, 30 Hz flicker ERG)にさらに顕著な差がみられた。杆体系とは逆に、完全型では錐体系 ERG は一見非常に良好な反応がみられるのに対して、不全型では著しい減弱がみられた。これらの ERG にみられた両型の差は極めて普遍的であり、両型を鑑別する上で決め手となる所見であることが判明した。EOG(図3)も多数例で検討されたが、いずれの型にも異常はみられず、この正常 EOG 所見は両型を網膜色素変性のような進行性夜盲症と鑑別する上で、非常に重要な所見となる場合がある。

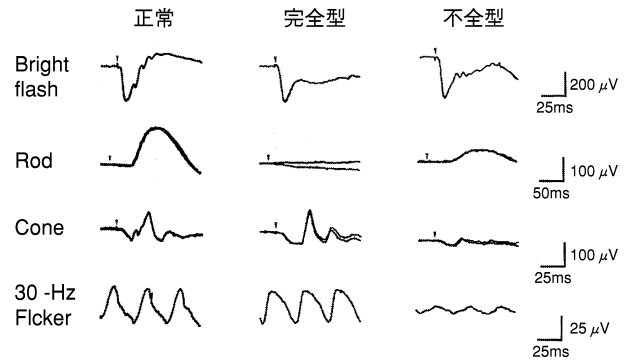


図 2 網膜全視野(full-field)刺激による正常者、完全型、不全型の ERG。

上から強い白色閃光刺激(Bright flash)による杆体・錐体混合反応、杆体系(Rod)ERG, 錐体系(Cone)ERG, 30 Hz flicker ERG。強い刺激では完全型、不全型ともに Schubert-Bornschein 型の特徴である negative 波形(a 波が b 波より大きい)を示すが、律動様小波は不全型のみ記録される。杆体系 ERG は完全型では消失し、不全型では残存する。これに対して錐体系反応(Cone, 30 Hz flicker)は完全型では良好な反応が、不全型では著しく減弱した反応が記録される。錐体系(Cone)ERG での a 波の底辺部が平坦化するのも完全型の特徴である。各 ERG の矢印は、刺激点を意味する。

我々が見出したその他の差異として、屈折では完全型では強度～中等度近視が多いのに対し、不全型では近視から遠視まで広範囲の屈折異常がみられ、両型の差は推計学的に有意であった。また遺伝形式では、完全型では X 染色体劣性、常染色体劣性に対して、不全型では X 染色体劣性がみられた。強調すべきことは、完全型と不全型とが同一家系にみられたことはなかったことである¹⁵⁾。

以上の分析から、1986年に我々が便宜上命名した完全型と不全型は同一疾患の phenotype の変化ではなく、両型は各々が異なった疾患である可能性を報告した。すなわち、従来1つの疾患と考えられていた S-B 型停止性夜盲は、実は異なった2つの疾患の集合であるという新説を提案したのである^{15)~17)}。

上述した美田¹⁾は、1943年にやはり先天停止性夜盲を完全型、不全型という呼称で分類している。これにはすべての遺伝形式の疾患が含まれており、また ERG の分析はなされていないため、常染色体優性遺伝の先天停止性夜盲¹⁸⁾や Riggs type³⁾では、心理物理学的検査では杆体系機能の残存がみられ、これらが不全型として一括されているものと思われる。これに対して、我々の分類は S-B 型の ERG 波形を示すものに限っており、美田の示した完全型、不全型の一部の症例が我々の完全型、不全型と同一疾患である可能性はあるものの、これを同じ分類として取り扱うことはできない。

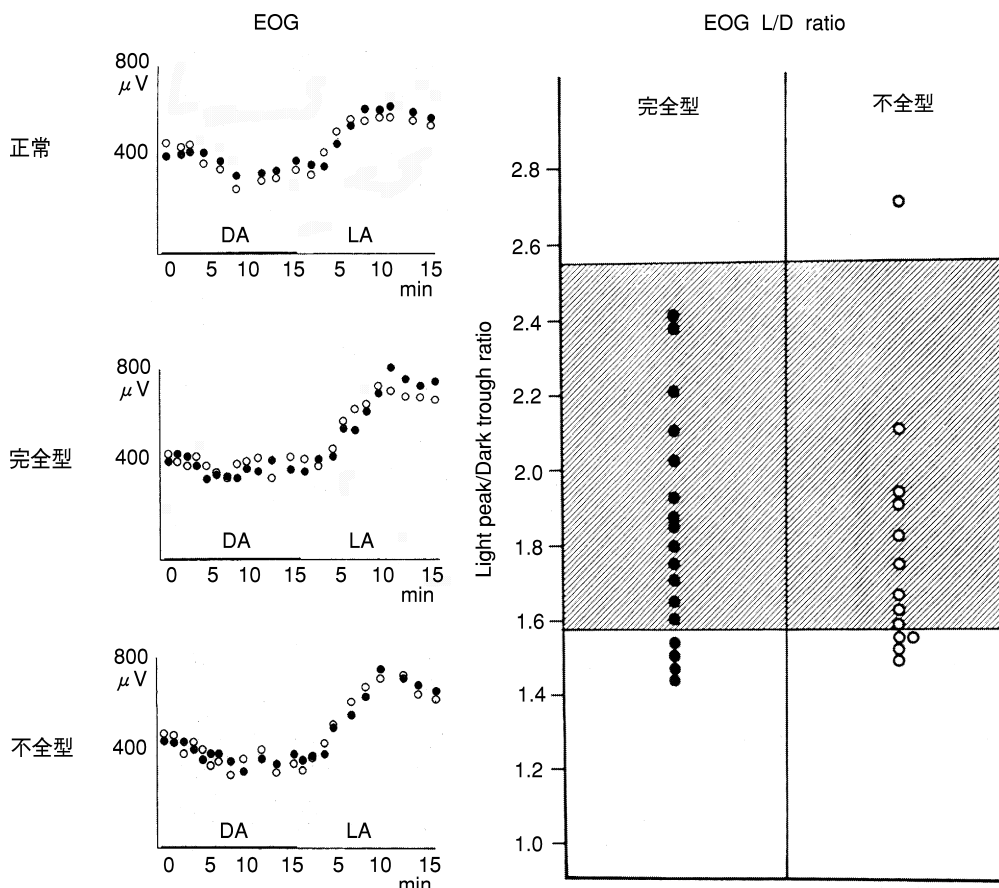


図 3 正常者、完全型、不全型の EOG(左)と多数例での L/D ratio(右). Gray zone は正常範囲.(文献 15 より引用).

V 異 論

この新しい説に対して、多くの異論が論文で示され、また学会で討論された。そのうち、論文に掲載されたものの一部をここに示す。1988 年に Khouri ら¹⁹⁾は不全型の 1 家系を検査したところ、1 名に完全型と思われる症例がみられたとの報告を Archives of Ophthalmology に掲載した。この結果から、彼らは完全型と不全型を明確に区別することに疑義を唱えた。しかし、彼らの報告した例外の症例である完全型の 1 例は、律動様小波がほとんどみられないこと以外はみな不全型の特徴をよく備えており、他の臨床所見を総合的に評価すると明らかに不全型の症例であった。この異論に対する異論は Archives of Ophthalmology の誌上で討論された²⁰⁾。

1989 年に Weleber²¹⁾の唱えた異論はインパクトの高いものであった。彼は不全型は X 染色体劣性の眼白子である Forsius-Eriksson syndrome(これは Åland Island Eye disease と呼ばれている)²²⁾²³⁾と眼機能が類似している²⁴⁾ので、不全型は新しい疾患ではなく、実は Forsius-Eriksson syndrome の可能性がないだろうか、さらに日本人は白人より色素が多いため眼底の白子所見が見にくいのではないだろうか、との意見を Archives of Ophthalmology に掲載した。この説は一時的に多く

の人の共感を得、例えばデンマークの Rosenberg ら²⁵⁾は彼の論文で Forsius-Eriksson syndrome を Forsius-Eriksson-Miyake syndrome と呼んで報告している。

しかし、我々の 40 例を超える不全型では 1 例たりとも白子所見を示した症例はなく、また後述する不全型独自の機能異常もみつか²⁶⁾²⁷⁾、さらに Forsius-Eriksson syndrome では不全型の遺伝子異常はみつか²⁸⁾おらず、Weleber の異論は証明されなかった。

VI 臨床所見のまとめ

現在に至るまで、正確に分類できた両型の症例数は完全型 49 例(男性 36 例, 女性 13 例), 不全型 41 例(すべて男性)で、総計 90 例である。

1. 視 力

図 4 に両型の初診時の矯正視力を示す。完全型も不全型も中等度の視力低下を示す症例が多く、その平均視力は完全型で 0.35, 不全型で 0.37 であった。しかし、ほぼ正常の視力を示す症例もみられ、これは窪田の報告⁷⁾にも示されている。

2. 屈 折

屈折の分布を図 5 に示す。完全型では強度～中等度近視が多く、その平均は -8.7 diopter であるのに対して、不全型では近視から遠視まで幅広く分布しており、その

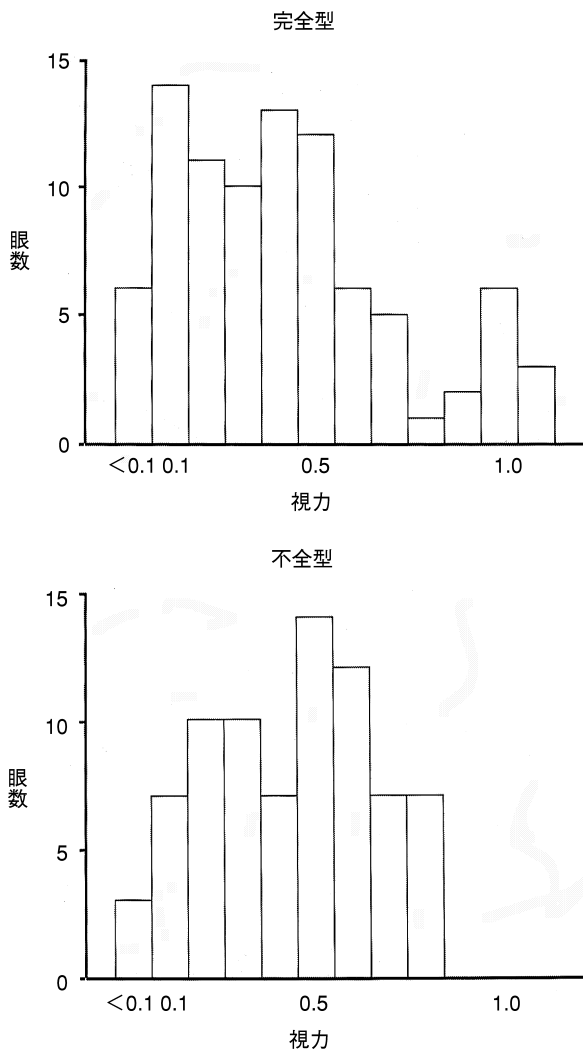


図 4 完全型(上)と不全型(下)の矯正視力の分布。眼数(縦軸)と視力(横軸)を示す。

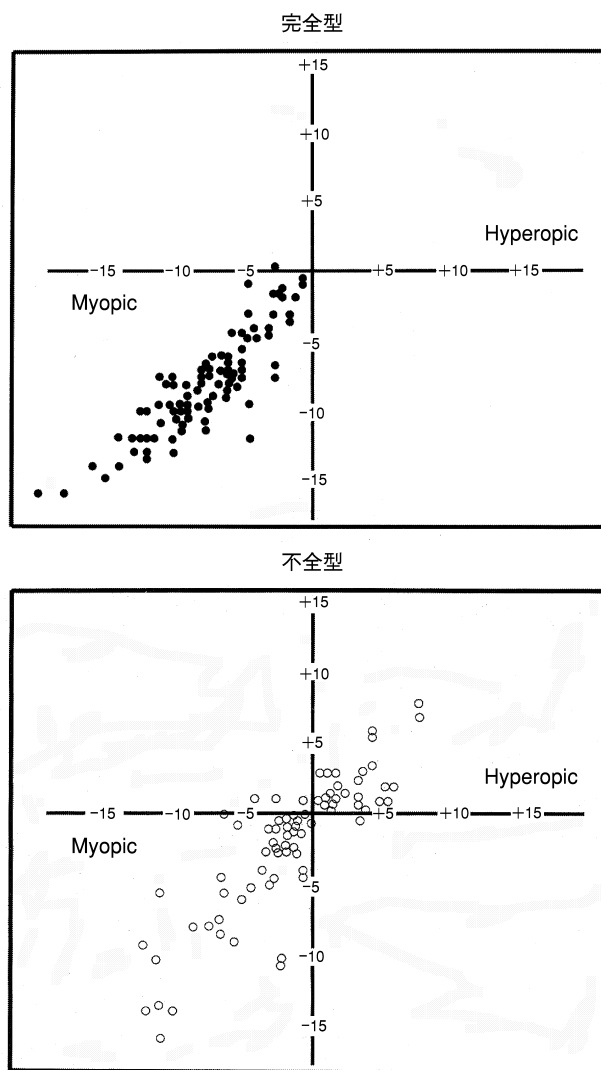


図 5 完全型(上)と不全型(下)の屈折。

表 1 来院の理由

	完全型	不全型
低視力	30	29
夜盲	15	1
眼位異常	13	5
眼振	10	8
家系調査	2	5
その他	4	1

平均は -2.5 diopter であった。両者の差は推計学的に有意 ($p < 0.001$) であった。

3. 色 覚

軽度の赤緑異常を示す症例が不全型にみられた以外には色覚異常はほとんどみられなかった。

4. 来 院 理 由

表 1 に 90 例の症例の来院理由(初診時主訴)を示す。圧倒的に多い理由が完全型も不全型も低視力であり、特筆すべきことは夜盲の主訴が著しく少ないことである。完全型では約 1/3 の症例が夜盲を主訴として来院してお

り、また不全型ではほとんどの症例が夜盲を自覚していないことである。夜盲という訴えはすぐに ERG 検査の必要性に結びつくが、その訴えがないと ERG 検査が特に小児ではなされず、本症の検出が非常に制限されることを銘記すべきであろう²⁸⁾。言葉を変えると、眼底が正常で視力が完全にでない症例に ERG をルチーンに記録することにより、本症が検出されるのである。その他の来院理由として、斜視、眼振、家族調査などがある。

VII 病態生理の研究

視細胞から双極細胞に連絡する視路の模型図を図 6 に示す。双極細胞は脱分極応答を示す ON 型と過分極応答を示す OFF 型細胞に分かれ、視細胞からシナプスを介して視覚情報が伝えられる。杆体系は ON 型のみ連結しており、錐体系は ON, OFF の両型に連結する^{29)~31)}。

1. 杆体系の異常

完全型も不全型も強い刺激光で暗順応後に記録した杆体・錐体混合反応の ERG の a 波に異常がみられず、b

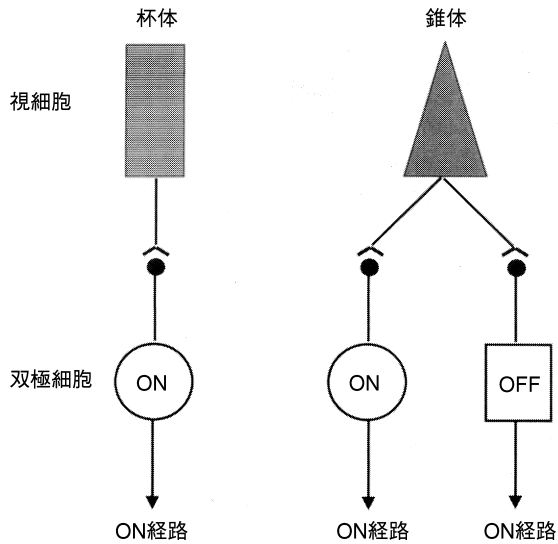


図 6 ヒトの視細胞と双極細胞の連結様式。

杆体はサイン反転シナプスを介して脱分極 (ON 型) 双極細胞のみに連結し, ON 経路を司り, 錐体は脱分極 (ON 型) 双極細胞, それにサイン保存シナプスを介して過分極 (OFF 型) 双極細胞に分かれ, ON 経路と OFF 経路の両者を司る。

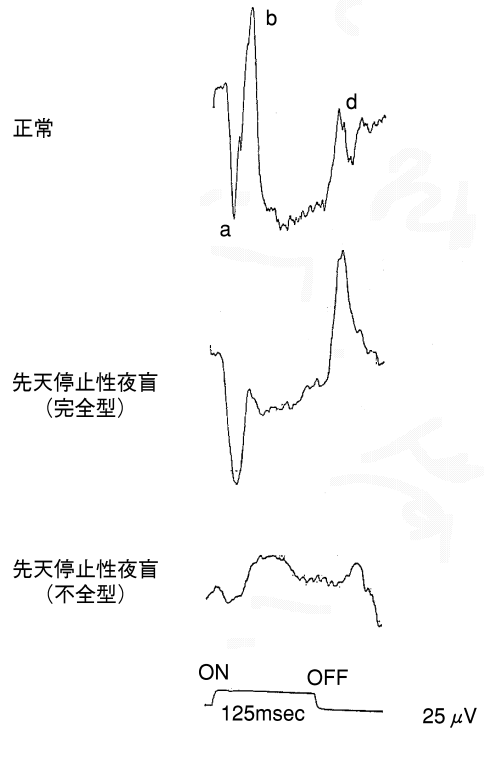


図 8 長い矩形波刺激で記録した錐体系 ERG.

正常者では a 波, b 波に続いて光を切った時の d (OFF) 波がみられる。完全型では a 波と d 波は正常あるいはそれより大きく, b 波のみが著しく減弱~消失する。不全型では全体的に減弱する。(文献 33 より引用)。

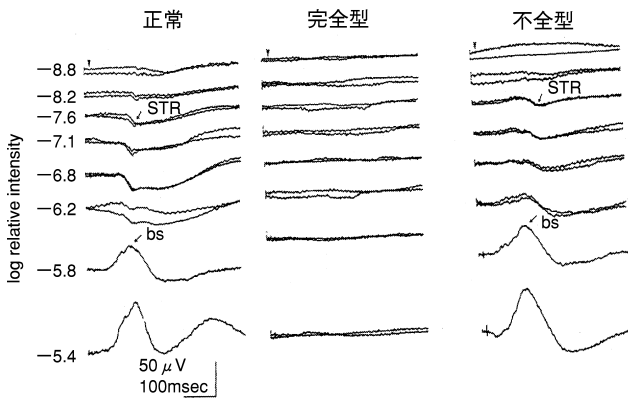


図 7 正常者(左)と 2 例の完全型(中央), 不全型(右)の自覚閾値に近い弱い刺激光で記録した ERG.

左端の数字は刺激強度 (log). STR: 暗所閾値電位, bs: 杆体 b 波. 正常者では STR と bs の頂点時間がほぼ一致するため, 両者の干渉がみられる。完全型では STR も bs も消失しているが, 不全型では頂点時間の著しく延長した STR と正常大の bs がみられる。不全型の bs は STR の干渉がない。(文献 27 より引用)。

波が強く減弱することから, a 波の起源である視細胞 (杆体) より中枢に夜盲の責任病巣があると考えられ, rod ERG や自覚的暗順応曲線から完全型はその障害の程度がほぼ完全であるのに対して, 不全型ではそれが不完全であると考えられる。

網膜内層の杆体系機能の評価法に暗所閾値電位 (STR)³²⁾がある。STR は自覚的杆体閾値に近い非常に弱い光刺激により発生する a 波に似た陰性電位を示し, Sieving らにより導出された新しい ERG 電位である。

我々は完全型と不全型の STR を調べてみた。図 7 にその結果を示す。完全型では完全に STR は消失していたが, 不全型では陰性波の頂点時間に著しい遅延がみられたものの, 正常大の振幅を持つ STR が記録可能であった²⁷⁾。この不全型にみられる著しい頂点時間の遅延は, 本症の杆体系視路の異常が杆体双極細胞あるいはそのシナプ스에留まらず, さらに内層網膜を含む可能性を示唆するものである。興味深い所見として, 刺激閾値に近い陽性波である b 波 (bs) は, 正常者と不全型でほとんど差がみられないことである。正常者の陽性の bs は陰性の STR とほぼ同じ頂点時間を示し, bs と STR とが互いに打ち消し合った結果の振幅が表れる。その結果, 閾値付近の bs は STR を差し引いた陽性波と考えられる。一方, 不全型は STR の著しい頂点時間の遅延により, bs と STR の頂点時間が異なるため両者の干渉が生じない。そのため, 不全型の bs は正常者より小さいのに STR により差し引かれられないため, 正常と変わらない反応が記録されるのではないかと考えた。図 2 に示したように, 不全型の杆体系 (Rod) ERG の b 波は正常より減弱している。この刺激光は bs で示される刺激閾値よりは強く, この条件では STR の干渉効果は小さくなり, 正常者と不全型の間には有意な差がみられるものと解釈される²⁷⁾。

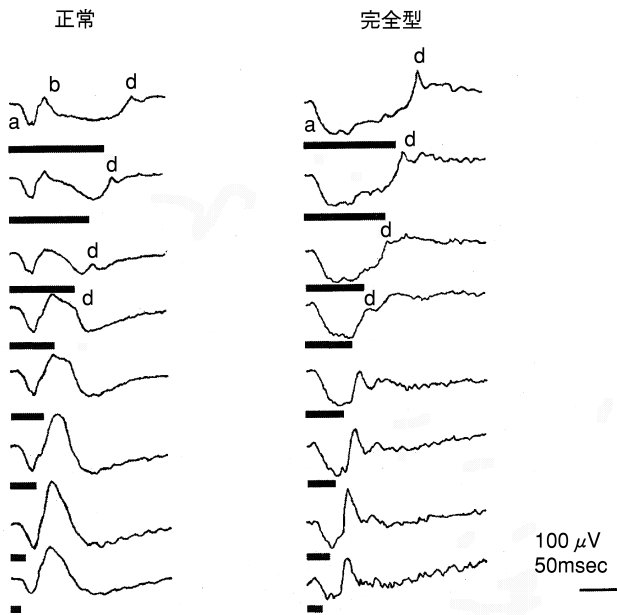


図9 正常者と完全型における、矩形波刺激の長さを順に短くした時の錐体系 ERG の波形変化。

正常者(左)ではd波が順にb波に近づき、短い刺激ではb波にd波が重複する。完全型(右)では長い刺激ではb波はないが、短い刺激になるに従い、d波がb波の位置に座り、正常波形と近似するようになる。

2. 錐体系の異常

図2に示したように、完全型では一見 Cone ERG も 30 Hz flicker ERG も正常に近い反応にみえる。これに対して、不全型はその減弱が著しいようにみえる。ここに示した Cone ERG は短い閃光刺激を用いて記録したものである。1987年に我々は長い矩形波刺激を使用して錐体系 ERG を記録してみた³³⁾。図8に結果を示す。正常者からは刺激光をつけた時にa波とb波とがみられ、刺激光を切った時に OFF (d)波がみられる。完全型ではa波、d波は正常、あるいはそれ以上の振幅を示すが、b波は著しく減弱した反応がみられた。一方、不全型からは全体的に減弱した反応がみられた。

以上の新しい事実より判明したことは2つあり、1つは完全型の錐体系 ERG は正常ではなく実は極めて特異な異常を有すること、さらに完全型と不全型の錐体系の病態生理が明白に異なること、であった。

このように、完全型の錐体系 ERG は実は極めて異常であることが判明したが、なぜ長い矩形波刺激では上述したb波のない強い異常がみられるのに、短い閃光刺激では正常に類似した反応を示すのであろうか。この機序を図9に示した。長い矩形波刺激が順に短くなるにつれてd波がb波に近づき、短い閃光刺激ではd波が陽性波を形成する。そのため、b波がほとんどない完全型でも短い閃光刺激ではd波による陽性波により正常類似の波形となるのである。

次に、この完全型にみられた長い矩形波刺激により得

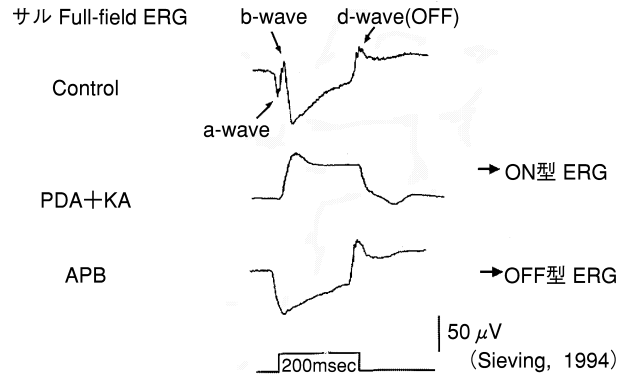


図10 グルタミン酸代謝物質を用いて双極細胞への ON, OFF 経路のシナプスを選択的に遮断したときの、長い矩形波刺激を用いた猿の錐体系 ERG の変化。

上：対照，ヒトと同様な a 波，b 波に続き，光を切った時の d(OFF)波がみられ。中：PDA と KA で OFF 経路を遮断すると a 波と d 波が消失し，b 波のみから成る脱分極反応を示し，我々は ON 型 ERG と呼んだ。下：2-amino-4-phosphonobutyric acid (APB) で ON 経路を遮断すると b 波のみが消失し，a 波と d 波はむしろ大きくなる過分極反応を示し，我々は OFF 型 ERG と呼んだ。(文献 31 より引用)。

られる特異な反応は何を意味するのであろうか。1980年代に ON 経路と OFF 経路を選択的に遮断するグルタミン酸代謝物が動物実験に用いられるようになった。すなわち、2-amino-4-phosphonobutyric acid (APB) で ON 経路が³⁴⁾，kynurenic acid (KYN)，+cis-2,3-piperidine dicarboxylic acid (PDA) で OFF 経路の視細胞と双極細胞の間のシナプスを選択的に遮断することが可能となった³⁵⁾。1990年代に入り，Sieving³¹⁾はこれらの薬物を用いて我々が使用したような長い矩形波刺激を用いてサル錐体系 ERG を記録した。図10にその結果を示すが，APB で ON 経路を遮断するとヒトの完全型に酷似した a 波と d 波が大きくなり，b 波が消失する波形が記録された。この波形を過分極型 (OFF 型) と呼んだ。一方，PDA を用いて OFF 経路を遮断すると全く逆に，a 波と d 波は消失し b 波のみが目立つ矩形波様の反応が得られ，これを脱分極型 (ON 型) と呼んだ。

3. サル眼も用いた総合的な考案

1) 完全型

完全型は杆体系も錐体系も視細胞に続く ON 経路の双極細胞のシナプス，あるいは双極細胞自体が完全に障害されている可能性が高い。そこで，サル眼(赤毛サル)を用いて，APB を硝子体中に注入し ON 経路を遮断した場合の日常診療に用いる ERG がどのような波形になるかを調べてみた。サルの実験にはヒトの臨床検査に用いるのと同じ刺激装置を使用し(図11)，臨床例とほぼ同じ条件で記録した。図12に正常者，完全型，それに APB で処置したサル眼からの ERG を示した。強い刺

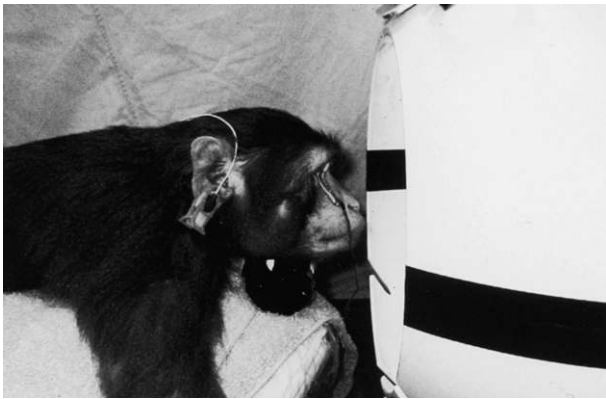


図 11 Ganzfeld 刺激装置を用いてヒトと同じ刺激条件で記録するサルの full-field ERG の記録装置。

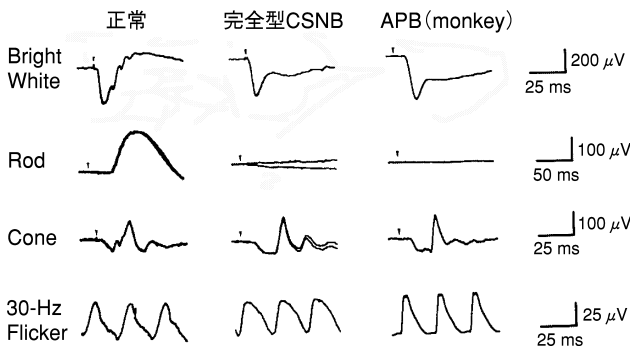


図 12 正常者(左), 完全型(中), APB で ON 経路を遮断したサル眼(右)の full-field ERG. 完全型の先天停止性夜盲(CSNB)と APB で処理したサル眼からはほぼ同じ ERG が得られる。Cone ERG の a 波の基底部の平坦化も共通所見としてみられる。

激(Bright White)では negative ERG となり律動様小波は欠如すること, 杆体系(Rod)ERG は消失すること, 錐体系の Cone ERG, 30 Hz flicker ERG は良好な反応が記録されることなどすべて完全型と同じ反応が得られた。特に興味深いのは, Cone ERG の a 波の基底部が平坦化する所見で, これは b 波の位置に d 波が置き変わり, 純粹の b 波が消失している結果生じると考えられる。これらの結果から, 完全型は杆体系も錐体系も視細胞の次のシナプス, あるいは双極細胞レベルで ON 経路のみが障害されている疾患という結論が得られた。

2) 不全型

不全型はその錐体系の病態生理が完全型より複雑である。杆体系は a 波が正常であることから, 不全型では不完全な夜盲の責任病巣が視細胞より中枢にあることは理解できるが, 問題は錐体系である。長い矩形波刺激による錐体系 ERG では図 8 に示したように, 小さな a 波と比較的大きな b 波と小さな d 波がみられ, 全体的に減弱した振幅を示す症例が多く, 視細胞(錐体)自体の障害も疑われた。しかし図 13 に示すように, 我々が開発した中心窩の錐体色素の densitometry³⁶⁾³⁷⁾では完全型

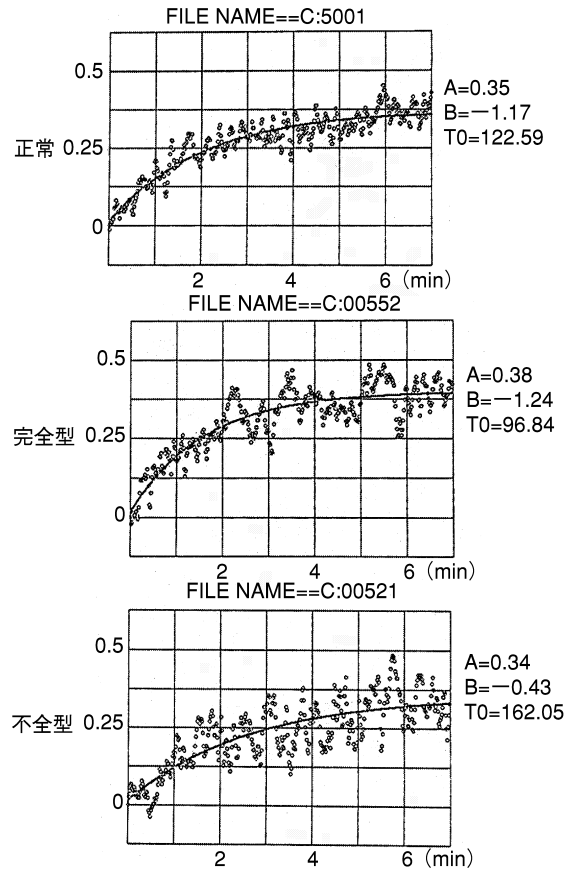


図 13 中心窩錐体色素の densitometry. 縦軸は双向濃度, 横軸は時間(分)を示す。(文献 38 より引用)。

も不全型も正常の kinetics が示され³⁸⁾, 不全型の錐体系異常の責任病巣も視細胞より中枢であることが示唆された。仮に視細胞より中枢に責任病巣があるとする, ON 経路と OFF 経路の関与はどのようになっているのであろうか。長い矩形波刺激による錐体系 ERG が図 8 に示したように, b 波に比べ a 波と d 波の減弱が強く, この波形は Sieving³¹⁾がサルで示した KYN 処理眼にみられる脱分極型に似ていたため, OFF 経路が比較的強く障害されている可能性があった。しかし, ON 経路を表す b 波も減弱しており, ON, OFF 両経路にまたがった不完全な双極細胞機能の障害が示唆された。

そこで, サルの硝子体に APB と PDA とを適当に交ぜて投入し, いずれも ON, OFF 経路を完全には遮断しない程度に調節し不完全な遮断状態を作製した。その状態でヒトの不全型患者に記録するのと同じ装置を用いてサル眼で記録した。図 14 にその結果を示す。正常者(左), 不全型(中央), それに不完全に ON, OFF シナプスを遮蔽したサルの ERG を示す。強い刺激(Bright White)では negative ERG となり, 杆体系(Rod)ERG は残存し, 錐体系(Cone, 30 Hz flicker)ERG は著しい減弱を示し, これらの所見は不全型と類似した。ただ一点, 不全型と異なったことは強い刺激で不全型にしばし

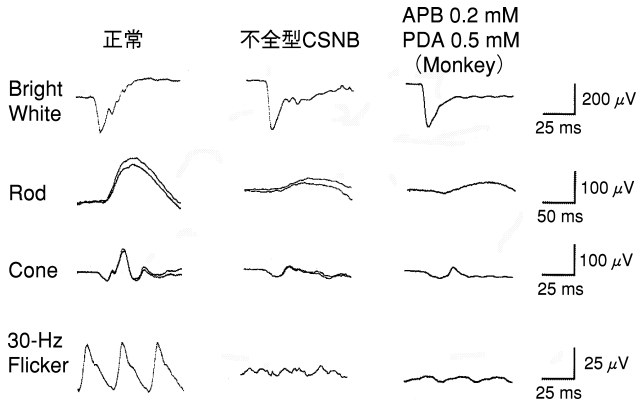


図 14 正常者(左), 不全型(中), APB と PDA とを交ぜ、ON, OFF 経路を不完全に遮断したサル眼(右)からの full-field ERG. 不全型の CSNB とサル眼の ERG は類似する.

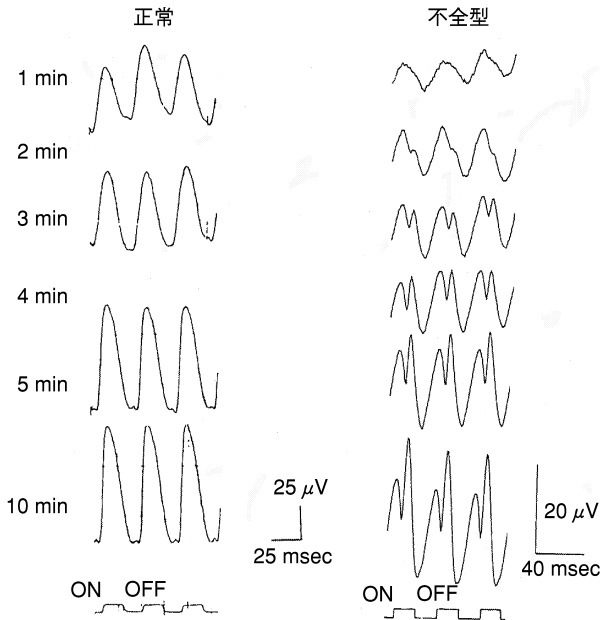


図 15 正常者(左), 不全型(右)の 30 Hz flicker ERG. 30 分暗順応後の明順応下の振幅増幅現象. 不全型のみ異常増幅を示す. (文献 26 より引用).

ばみられる律動様小波がサル眼にはみられなかったことである。これは今回 OFF 遮断に用いた PDA には双極細胞へのシナプスの遮断のみならず、幾分内層網膜も障害することが考えられており³⁵⁾、そのためかと思われる。今回のサル眼の ERG が不全型に類似したことは、不全型が予想通り双極細胞の ON, OFF 経路の不完全な伝導障害を機能特性として持つ疾患であることが確認された。

3) 不全型の明順応下 30 Hz flicker ERG の異常増幅現象

錐体系 ERG は暗順応直後に記録するとその振幅は抑制され、明順応をするにつれて振幅が増大する現象が知

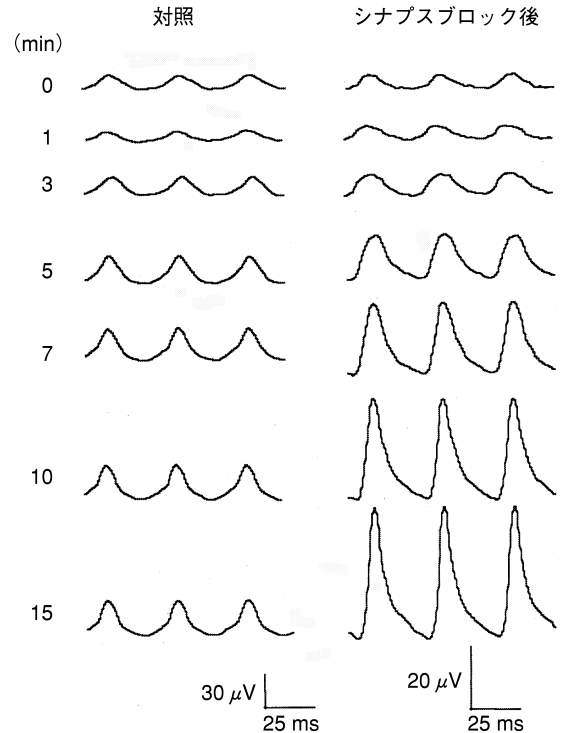


図 16 サル眼の 30 Hz flicker ERG の明順応下振幅増幅現象. 対照(左)と ON, OFF シナプスの不完全遮断後(右). シナプスが不完全に遮断されると異常増幅現象がみられる.

られており³⁹⁾⁴⁰⁾、錐体の膜電位の変化⁴¹⁾、杆体・錐体干渉現象⁴²⁾などの説があったが、その詳細な機序は不明である。我々も臨床疾患からの解析、それに鯉遊離網膜を用いたこの現象の機序を研究したが、杆体・錐体干渉現象の結果と考える結論を得ていた^{43)~46)}。ヒト正常眼では 30 分の暗順応直後に記録した 30 Hz flicker ERG の振幅は 10~15 分の明順応によりその振幅は約 1.5~2 倍に増幅し、調べた限りの網膜疾患でこれ以上の増幅を示したものはみられなかった。しかし図 15 に示したように、不全型でこの現象を調べたところ、増幅は 4~5 倍になり、完全型ではこの異常増幅はみられず、不全型の特異な錐体系機能異常が明らかとなった²⁶⁾。ただ、前述したように不全型の 30 Hz flicker ERG は極めて振幅が減弱しており、このような異常増幅をしても正常振幅よりは著しく小さいことを強調したい。我々は上述した不全型類似の病態をサルで作製し、この現象を検討したところ、この状態でサル眼からも 30 Hz flicker ERG の異常増幅現象をみるのが可能であった(雑誌投稿準備中)。図 16 にサル眼での 30 Hz flicker ERG のシナプス不完全遮断前と遮断後の明順応下振幅増幅現象を示す。遮断後、異常増幅がみられる。

この現象の機序が杆体・錐体干渉現象の結果であるとすると、それは視細胞レベルで誘発されるのではなく、それより中枢のネットワークにより引き起こされるとき

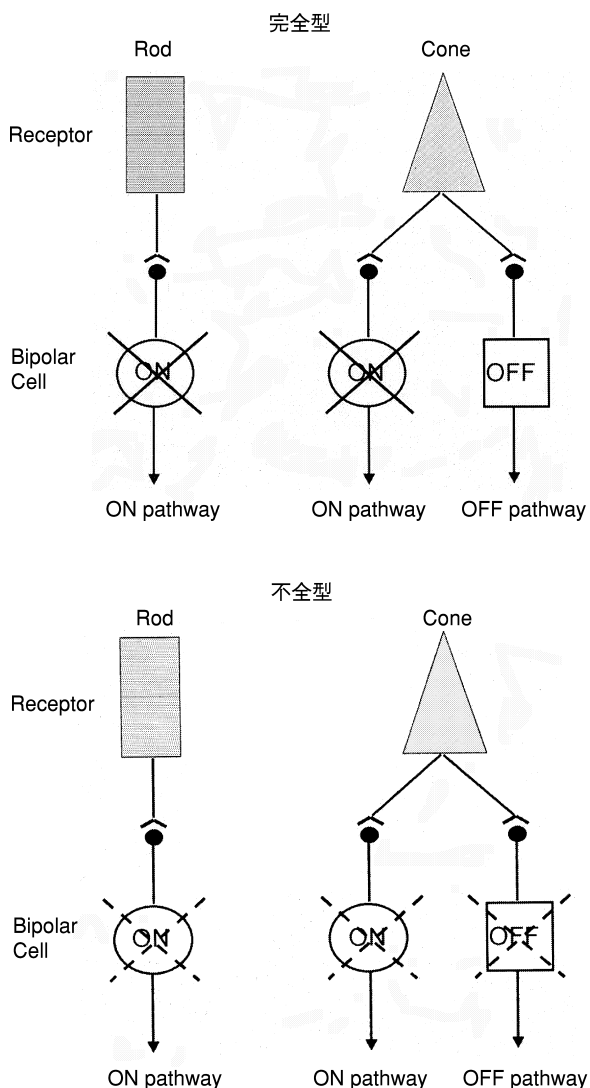


図 17 完全型(上), 不全型(下)の機能不全の病態生理の予想図。

実線, 点線の×印は各々完全, 不完全な機能不全を意味する。

れる⁴⁷⁾⁴⁸⁾。不全型は前述したように ON, OFF 双極細胞あるいはそのシナプスの不完全な障害があると考えられ, この不完全な障害が杆体・錐体干渉を異常に増加させると考えられるが, その機序の詳細は依然として未知の部分がある。今後, さらに詳しい研究が待たれる。

VIII 双極細胞機能と自覚的視機能

図 17 に示すように, 完全型が杆体系, 錐体系の両経路の ON 型双極細胞のほぼ完全な機能不全, 不全型が ON 型, OFF 型双極細胞の不完全な機能不全が強く示唆された。従来, 双極細胞の機能不全が自覚的視機能にどのように反映するかに関しては未知の部分が多かった。そのため, この両疾患はこれを解明するのによいモデル疾患となる可能性が示唆された。そこで, この病態を念頭に置き, 自覚的視機能を検討した。

1. コントラスト機能

1) 家兔の視性運動性眼振(optokinetic nystagmus, OKN)を用いた研究

双極細胞の ON, OFF 機能はコントラスト機能と強く結びつくことはよく知られている。動物で他覚的にコントラスト機能を測定するのに OKN が用いられる。そこで, 家兔を使用してグルタミン酸代用物で ON 経路と OFF 経路のいずれを遮断しても OKN は消失した。ON 経路をこのように薬物で遮断しても⁴⁹⁾, また ON 経路の遮断されたノックアウトマウスを用いても, OKN が消失することは報告⁵⁰⁾されていたが, OFF 経路の遮断による効果の報告はなかった。今回の我々の家兔の実験で, OFF 経路を遮断しても OKN が消失することが判明した(雑誌投稿準備中)。

このように, 双極細胞の重要な機能である ON, OFF 機能のいずれを障害してもコントラスト機能には大きな支障を来し得ることが示唆された。それではこの部に障害があると考えられる完全型, 不全型のコントラスト機能はどのようなになっているのであろうか。図 18 に両型

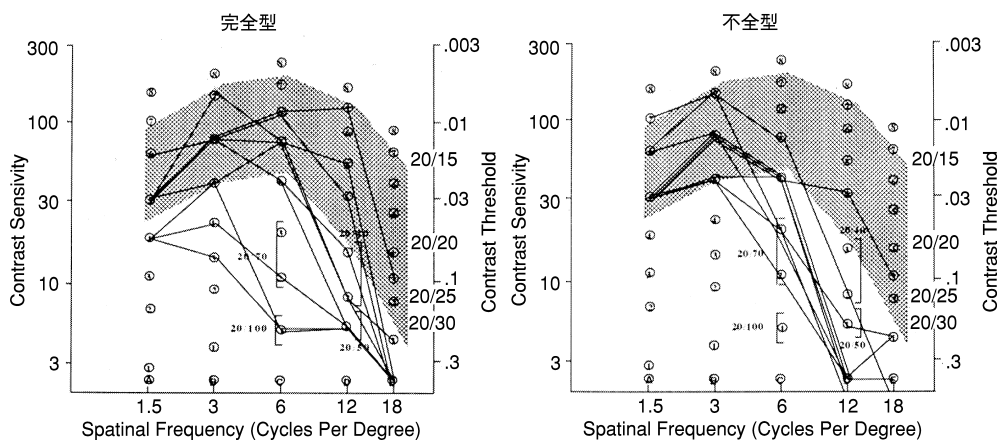


図 18 完全型(左)と不全型(右)のコントラスト視力。

濃い領域が正常範囲を示す。

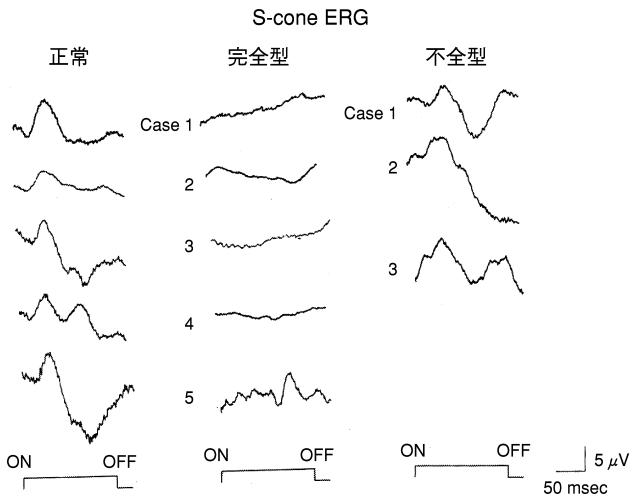


図 19 正常者 5 例(左), 完全型 5 例(中), 不全型 3 例(右)の青錐体系(S-cone) ERG.

完全型では反応が消失している。
(文献 38 より引用).

のコントラスト視力を示す。完全型、不全型ともに高周波領域で低下がみられる症例が多いが、全く正常の症例もみられる。コントラスト視力は予想したよりはよく保たれていた。

2. 青の色覚

錐体は赤、緑、青の 3 種類の色覚に関与するが、このうち赤と緑錐体は次の双極細胞で ON と OFF 経路に分離するのに対して、青錐体は杆体経路のように ON 経路のみで情報を運ぶことが知られている⁵¹⁾。完全型は ON 経路の選択的障害が考えられるため、ON 経路しかない青色覚は重篤な障害が生じても不思議はない。実際網膜全視野刺激で記録した青錐体系 ERG ではそれが示される³⁸⁾。図 19 に正常者 5 名と完全型 5 名、不全型

4 名の青錐体系(S-cone) ERG を示す。完全型ではすべての症例で S-cone ERG は消失している。一方、不全型からは比較的良好な反応が記録されることが判明した³⁸⁾。このように完全型では S-cone ERG が消失しているにもかかわらず、色覚異常がみられない矛盾を指摘した報告は過去にみられるが³⁸⁾⁵²⁾⁵³⁾、その謎は不明であった。我々は青・黄視野(blue-on-yellow perimetry)を測定し、その謎を解くことができた⁵⁴⁾。図 20 に完全型と不全型の青・黄視野の結果を示す。完全型では S-cone ERG で示されたように広範囲の感度の低下がみられるが、中心部である黄斑部のみ感度の低下がみられない。すなわち、黄斑部のみが機能障害の回避がみられたのである。自覚的な色覚検査は黄斑部機能にすべて依存するため、完全型の S-cone ERG が記録不能でも正常の色覚が得られた謎はここにあったのである。一方、不全型では良好な S-cone ERG が示すように網膜全体の錐体系 ON 経路は比較的良好に保存されているようであり、青・黄視野でも良好な青感度が網膜広範囲に検出され、ここにも完全型との病態生理の違いがみられた。

IX 黄斑部機能

上述したように、視力、コントラスト視力、色覚などの自覚的視機能と全視野刺激で記録した種々の錐体系 ERG との間に乖離がみられ、その原因に黄斑部のみが機能障害から回避している可能性が考えられた。これを証明するには同じような長い矩形波刺激を使って黄斑部局所 ERG を記録してみる必要がある。我々の黄斑部局所 ERG 記録装置には矩形波刺激を使用しているため⁵⁵⁾、この研究が可能であった。まず、今回の結果を明確に示す症例を示す。

症例は 25 歳の完全型の男性である。矯正視力は両眼

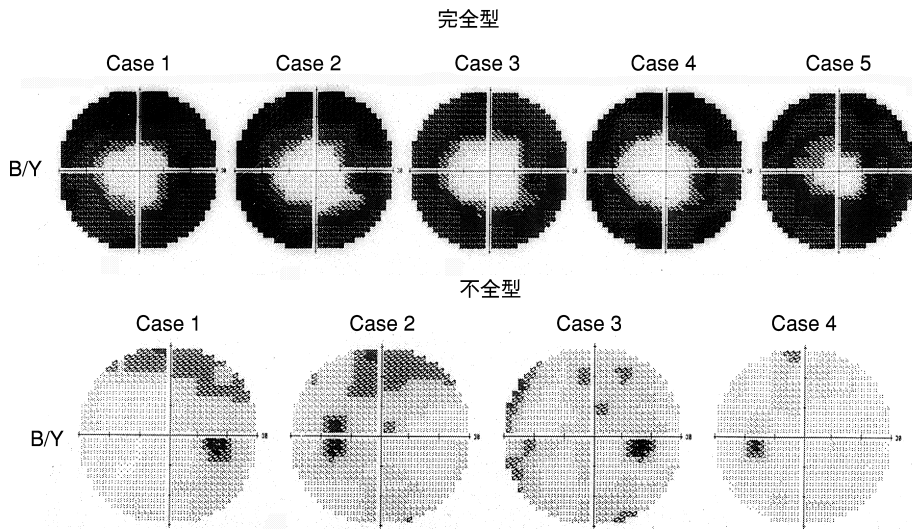


図 20 完全型(上), 不全型(下)の青・黄視野(blue-on-yellow perimetry).

完全型では全体に青感度の著しい低下があるが、中心部だけが障害から回避している。
(文献 54 より引用).

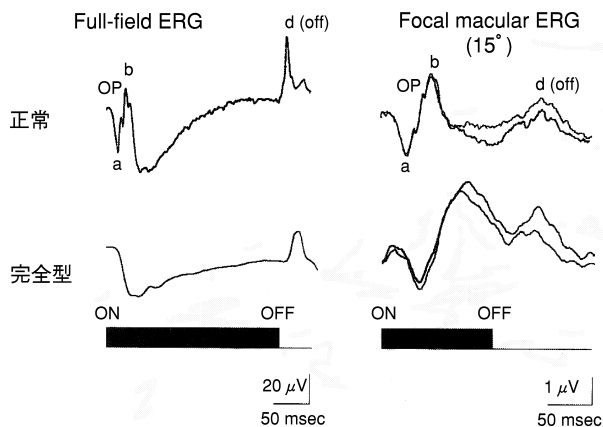


図 21 正常者(上), 視力とコントラスト視力が正常である完全型(下)の, 長い矩形波刺激による錐体系 full-field ERG(左)と黄斑部局所 ERG(右). 完全型の full-field ERG は過分極反応(OFF ERG)を示し ON 反応が消失しているが, 黄斑部局所 ERG では十分な ON 反応(b 波)がみられる.

ともに 1.0 であり, コントラスト視力も正常である. 図 21 に長い矩形波刺激で記録した錐体系 full-field ERG の正常者との比較と, 同様に長い矩形波刺激で記録した中心部 15 度の黄斑部局所 ERG を示した. Full-field ERG では前述したように b 波を欠く過分極型反応を示したが, 黄斑部局所 ERG では正常大の b 波がみられた. 黄斑部局所 ERG の b 波の頂点時間に延長はみられたが, full-field ERG と黄斑部局所 ERG には大きな乖離がみられ, 予想したように黄斑部は ON 機能欠落という障害から回避していることが証明された. 類似した所見は検査した他の完全型, 不全型にもみられ⁵⁶⁾, これらの疾患は多くの遺伝性網膜疾患にみられる黄斑部の特殊性(例えば, 網膜色素変性で黄斑部が晩期まで機能保全があったり, 網膜全体が良好なのに黄斑部のみが障害される数々の黄斑 dystrophy)を有していたことになる.

X 遺伝子変異の同定

1. 歴史

1986 年に我々が新しい分類を提唱して以来, それを証明するための分子遺伝学的研究が多くの施設で進んできた^{57)~59)}. 最終的には, まず 1998 年に X 染色体劣性の不全型の遺伝子変異が L タイプカルシウムチャンネル(CACNA1F)遺伝子に同定され⁶⁰⁾⁶¹⁾, 次いで 2000 年に X 染色体劣性の完全型で nyctalopin という leucine-rich repeat protein proteoglycan(NYX)遺伝子に変異が同定された⁶²⁾⁶³⁾. この同定により我々が 1986 年に提唱し, その後種々の方法で示してきた完全型と不全型とが異なった疾患で, 不全型は過去に報告のない新しい疾患であるという仮説は証明されたことになる.

不全型で変異のみられた CACNA1F は視細胞と双極細胞のシナプス終末部におけるグルタミン酸の放出を調

節する機能を持つ⁶⁴⁾⁶⁵⁾. この部の遺伝子に変異すると, 双極細胞が ON 系, OFF 系にかかわらず, 機能障害を受けることは容易に想像され, 我々が示した不全型の機能障害とよく合致している.

完全型で変異のみられた NYX の機能の詳細は不明であったが, 今回完全型の責任遺伝子として登場したことから ON シナプス形成に重要な役割を果たしている proteoglycan であろうと想像される⁶⁶⁾⁶⁷⁾.

2. 自験例の検討

1) 完全型

現在までに 11 例の完全型と診断された症例の遺伝子を検討した(詳細は報告予定である). 略記すると, そのうちの 6 例には NYX 遺伝子の変異がみられたが, 残りの 5 例は NYX, CACNA1F 遺伝子のいずれにも変異はみられず, これらはまだその遺伝子変異が判明していない常染色体劣性遺伝の完全型である可能性が高い. 我々の結果から得た重要なポイントは, NYX 遺伝子に変異のみられた X 染色体劣性の完全型も, NYX にも CACNA1F 遺伝子のどちらにも変異のみられなかった常染色体劣性と考えられる完全型のいずれもが完全型の特性を完備しており, 両者は非常によく似ており, ERG からも他の視機能検査からもその差を検出できなかったことである. すなわち, 現時点では X 染色体劣性と常染色体劣性の完全型は臨床所見では区別できなかった. 図 22 に NYX 遺伝子の変異が検出できた 6 例, 検出できなかった 5 例の ERG を対比させた. どちらのグループも negative ERG を示し律動様小波はみられず, rod ERG は消失しており, cone ERG, 30 Hz flicker ERG には良好な反応がみられ, 我々が 1986 年に最初に報告した基準をすべて備えている. 今後, さらに多くの症例で X 染色体劣性と常染色体劣性の完全型に関して phenotype と genotype の相関を研究する必要がある.

2) 不全型

現在までに 15 例の不全型と診断された症例の遺伝子を検討した. 検査したすべての症例で CACNA1F 遺伝子の変異が確認された⁶⁸⁾⁶⁹⁾. 図 23 に我々の同定した不全型の CACNA1F での変異部位を他の報告者の結果と比較した. 多くの新しい変異が同定された. 図 24 にこれらの症例の CACNA1F での変異遺伝子とその ERG を示す. すべての症例は negative ERG を示し, 律動様小波がみられる. rod ERG は残存しており, cone ERG, 30 Hz flicker ERG は著しく減弱している. これらの所見も我々が 1986 年に示した基準をよく満たしている. ただ, その論文でも述べたが, 不全型のみ存在する rod ERG と律動様小波は加齢, あるいは糖尿病網膜症などの疾患の合併によって存在したものが消失する可能性はある. そのため, このどちらかが消失していても不全型を否定できない. 逆に, このどちらかでも存在した

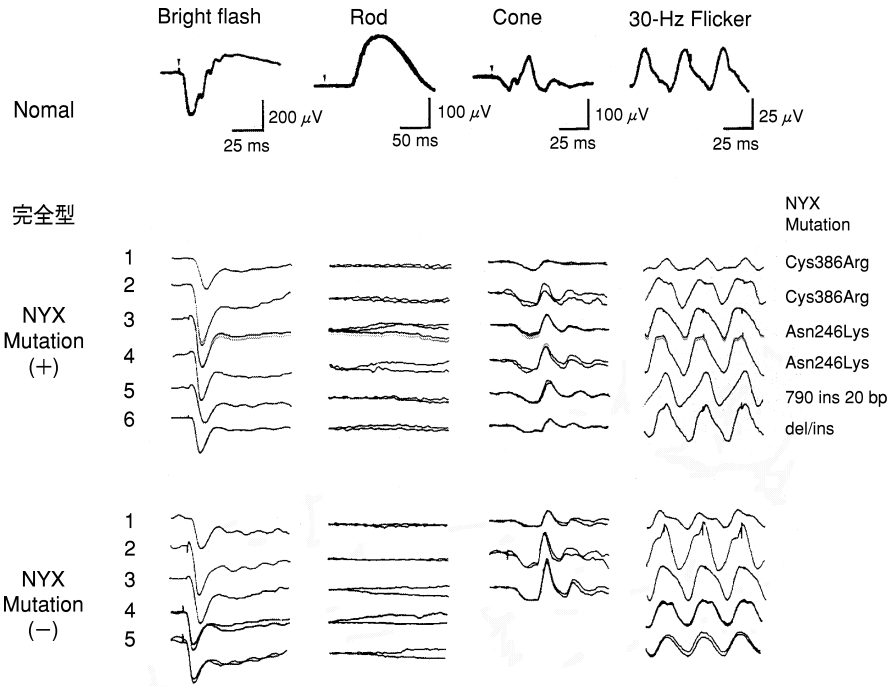


図 22 完全型の遺伝子異常と ERG. leucine-rich repeat protein proteoglycan (NYX) 変異の検出できた症例(上)と NYX もカルシウムチャンネル(CACNA 1 F)の変異も検出されなかった症例(下)の ERG と変異遺伝子(右端).

すべて完全型の特徴を備えた ERG を示し, NYX(+群)と NYX(-)群に差がみられない。

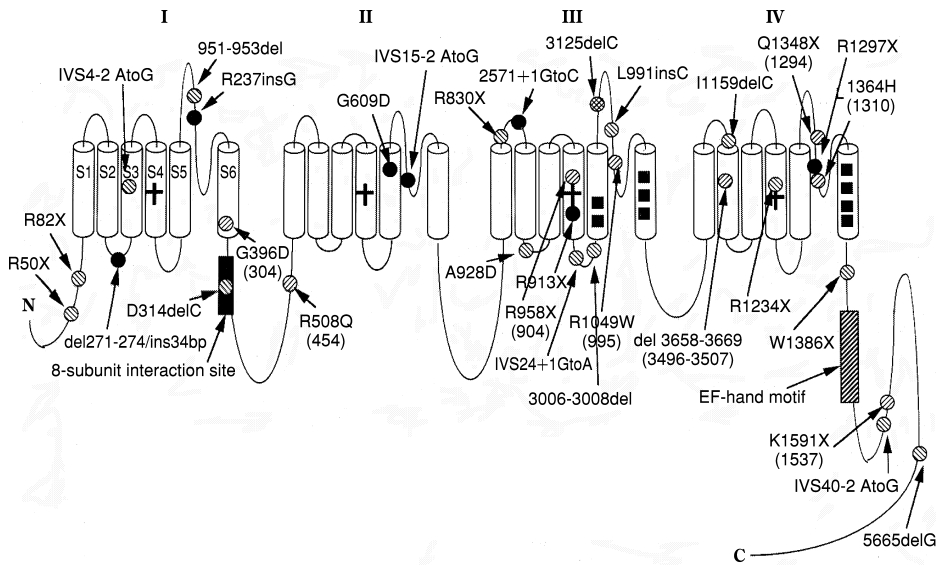


図 23 不全型の CACNA 1 F 遺伝子の中での変異部位.

●: 自験例, 左斜線丸: Strom らの症例(文献 60), ⊙: Bech-Hansen らの症例(文献 61).

場合には, 完全型は否定され不全型と考えるもよいと思われる。

不全型の診断の下に検査した 15 例がすべて CACNA1F 遺伝子変異を示したことは特筆に値する。この事実は正確な臨床解析で不全型はほぼ誤りなく診断されることを示している。図 25 に 15 例の眼底を示す。前述したように白子の所見はみられなかったが, 視神経の形態に種々の変化がみられた。Takahashi ら⁷⁰⁾は不全型の

ERG の c 波の研究に加え, この視神経の変化と視神経機能解析から不全型の視神経の異常を考案した。

3) 不全型は停止性疾患か?

著者は多くの不全型の経過観察や家系内の罹患者の分析から, 不全型は停止性疾患であると信じてきた。その根拠として, 長年経過を追った症例で視機能が低下した症例がみられないこと⁷¹⁾, 同一家系で孫と祖父のように大きな年齢差がある不全型で両者の ERG にほとんど差

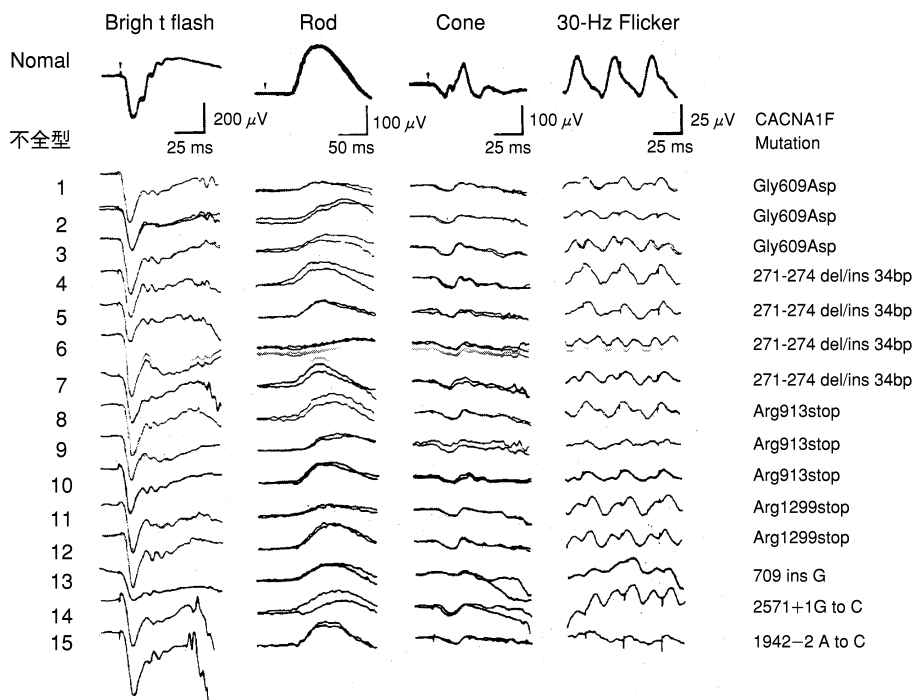


図 24 CACNA1F 遺伝子変異がみられた不全型の ERG と変異遺伝子(右端).
すべての症例が不全型の ERG 特性を備えている。

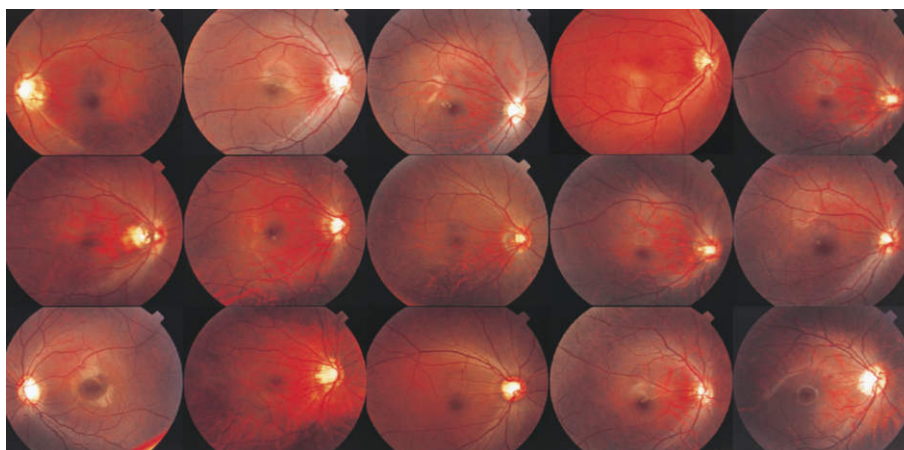


図 25 CACNA1F 遺伝子変異を示した不全型の眼底所見。

がないこと¹⁵⁾¹⁷⁾⁷²⁾などがあげられる。前述した図1に示した不全型の症例は、32年後にもう一度検査されたが、ERGを含む視機能、眼底所見には変化はなく、大部分の症例は停止性であると考えられる。

不全型様の negative ERG を示し視神経萎縮や錐体 dystrophy の病態を持つ進行性の疾患がみられ⁷³⁾⁷⁴⁾、このような疾患の遺伝子変異の場は不明である。我々はこのような進行性の疾患群は不全型とは異なる疾患と考えていた。しかし、これらの症例の中にも不全型にみられる CACNA1F に変異のみられた家系に遭遇した。

症例は 55 歳と 70 歳の男性の同胞であり、いずれも視神経萎縮、網膜血管狭細化、それに兄の眼底には網脈絡膜萎縮がみられ、視機能も長い期間にわたり徐々に低下

しており、明らかに進行性の病態であった。彼らの ERG はいずれの症例も negative 波形を示すものの、a 波にも減弱がみられ、rod ERG, cone ERG, 30 Hz flicker ERG はいずれも消失していた(雑誌投稿中)。このように、停止性疾患と考えられている疾患の変異遺伝子を持ちながら進行性を示した例は小口病⁷⁵⁾や白点状眼底⁷⁶⁾でもみられ、興味深い所見である。しかし、この事実は phenotype 分析で疾患概念を規定する限界を示しており、genotype 分析の重要性を示している。

XI 鑑別診断

不全型は従来の S-B 型停止性夜盲の非定型例として取り扱われていたが、ここに独立した疾患としての疾患

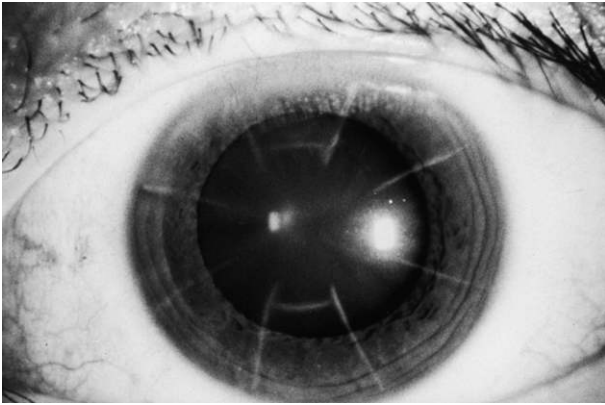


図 26 視力不良のため角膜放射状切開術を受けた不全型症例。

概念がほぼ確立された。前述したように、ほとんどの患者は夜盲を意識しておらず、眼底に特異な異常がみられないことから ERG が診断の決め手となる疾患である。一般に多用されている強い閃光刺激による ERG が negative 波形になることがまず診断の一步である。次いで完全型と不全型の鑑別には杆体系、錐体系を分離記録する ERG が必要となる。

鑑別すべき疾患を列記すると、弱視、角膜乱視、視神経疾患、X 染色体網膜分離症、錐体 dystrophy、網膜色素変性、悪性黒色腫関連網膜症(MAR)⁷⁷⁾などの疾患があげられる。このうち、不全型との鑑別に最も重要な疾患は X 染色体網膜分離症である。この疾患の不全型との類似点は、negative ERG、錐体系と杆体系 ERG の減弱、X 染色体劣性遺伝、中等度の視力低下、遠視系屈折異常などがあげられる。実際、臨床に用いる ERG では不全型と本症は鑑別できないほど類似していることが多い。一方、相違点は X 染色体網膜分離症では眼底異常が必発であり、特に大部分は黄斑部に特異な囊腫様変化を伴う。さらにゆっくりではあるが、進行することも相違点としてあげられよう。この疾患の遺伝子変異は既に同定されている⁷⁸⁾⁷⁹⁾。

図 26 に視力不良のため、他医で角膜放射状切開術を受けていた不全型の症例の角膜を供覧する。術後の視力回復は全くみられない。このように、特に不全型ではほとんどの症例が別の疾患と誤診されていることを強調したい。遺伝子変異も同定された現在、不全型は独立した眼科疾患として教科書にも含ませ、本症の診断に関して眼科医を教育をする必要がある。

XII 呼称について

完全型と不全型が全く異なった疾患であることが判明した現在、この呼称は一つの疾患の機能程度差を表しているように感じられるため、この呼称を止め、完全型を CSNB 1、不全型を CSNB 2 と呼んだ方がよいのではないか、との提案が国際的になされており、後者の呼称を

使用する研究者もみられる。ちなみに、CSNB とは congenital stationary night blindness, 先天停止性夜盲の略である。完全型、不全型は便宜上の命名であり、著者はこの提案に異論はない。実際、Dryia は 2000 年の American Academy of Ophthalmology の “Jackson Memorial Lecture”⁸⁰⁾、Weleber は 2001 年の ARVO での “The Franceschetti Lecture”⁸¹⁾ の原著で、完全型と不全型に関して多くの誌面を割いて記述しているが、Dryia は完全型、不全型の呼称を用いているのに対して、Weleber は完全型(CSNB 1)、不全型(CSNB 2)と 2 つの呼称を並記している。今後、完全型と不全型が CSNB 1、CSNB 2 という呼称で固定する可能性がある。日本語訳は先天停止性夜盲 1 型、先天停止性夜盲 2 型と呼んではいかがであろう。いずれの疾患も双極細胞機能不全症候群という共通点を持ち、他の先天停止性夜盲とはその病態が異なる。

稿を終わるに当たり、第 106 回日本眼科学会総会の特別講演の機会を与えていただいた日本眼科学会評議員各位、日本眼科学会の会員の皆様に感謝いたします。

本研究は平成 6~7 年文部省科学研究費：基盤研究 B (06454 496)、基盤研究 C (07671911)、平成 12~13 年基盤研究 C (126 71703)、平成 13~15 年基盤研究 A (13307048) の援助を受けた。

文 献

- 1) 美田隆三：先天性停止性夜盲症知見補遺。日眼会誌 47：393—426, 1943.
- 2) Schubert G, Bornschein H：Beitrag zur Analyse des menschlichen Electroretinograms. Ophthalmologica 123：396—412, 1952.
- 3) Riggs OA：Electroretinography in cases of night blindness. Am J Ophthalmol 38：70—78, 1955.
- 4) 永田 誠：Photopic ERG の研究。日眼会誌 66：1585—1616, 1962.
- 5) 中島 章：臨床検査の一つとしての ERG の臨床的価値の評価。日眼会誌 66：1585—1616, 1962.
- 6) 堀江栄次：諸種眼底疾患の EOG について。日眼会誌 67：1088—1105, 1963.
- 7) 窪田靖夫：先天夜盲症の ERG 及び EOG に関する研究。(2) 狭義先天停止性夜盲の ERG 及び EOG。日眼会誌 71：101—111, 1967.
- 8) 広瀬竜夫：錐・杆体機能不全症候群。日眼会誌 73：556—576, 1969.
- 9) Carr RE, Ripps H：Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital stationary night blindness. Invest Ophthalmol 5：497—507, 1966.
- 10) Alpern M, Holland M, Ohba N：Rhodopsin bleaching signals in essential night blindness. J Physiol 225：457—476, 1972.
- 11) 三宅養三, 渡邊郁緒, 塩瀬良彦, 市川 宏：同一家系にみた狭義先天性停止性夜盲と網膜色素変性

- 症. 眼紀 26 : 1092—1097, 1975.
- 12) **Miyake Y, Goto S, Ando F, Ichikawa H** : Vitreous fluorophotometry in congenital stationary night blindness. *Arch Ophthalmol* 101 : 574—576, 1983.
 - 13) **Miyake Y, Kawase Y** : Reduced amplitude of oscillatory potentials in female carriers of X-linked recessive congenital stationary night blindness. *Am J Ophthalmol* 98 : 208—225, 1984.
 - 14) **Miyake Y** : Carrier state of congenital stationary night blindness. In : Heckenlively JR, et al (Eds) : Principle and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby-Year Book, St Louis, 711—712, 1991.
 - 15) **Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T** : Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram : A new classification. *Arch Ophthalmol* 104 : 1013—1020, 1986.
 - 16) **Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M** : A rod-cone dysfunction syndrome with separate clinical entity : Incomplete-type congenital stationary night blindness (Miyake). In : Hollyfield JG, et al (Eds) : Degenerative Retinal Disorders. Clinical and Laboratory Investigations. Alan R Liss, Inc., New York, 137—145, 1987.
 - 17) **Miyake Y** : Incomplete-type congenital stationary night blindness. In : Heckenlively JR, Arden GB (Eds) : Principle and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby-Year Book, St Louis, 721—725, 1991.
 - 18) **Hayakawa M, Imai Y, Wakita M, Kita K, Yanashima K, Miyake Y, et al** : A Japanese pedigree of autosomal dominant congenital stationary night blindness with variable expressivity. *Ophthalmic Pediatric Genet* 13 : 211—217, 1992.
 - 19) **Khouri G, Mets MB, Smith VC, Wendell M, Pass AS** : X-linked congenital stationary night blindness. Review and report of a family with hyperopia. *Arch Ophthalmol* 106 : 1417—1422, 1988.
 - 20) **Miyake Y** : X-linked congenital stationary night blindness. *Arch Ophthalmol* 107 : 635—636, 1989.
 - 21) **Weleber RG, Pillers DM, Powell BR, Hanna CE, Magenis RE, Buist NRM** : Åland Island eye disease (Forsius-Eriksson syndrome) associated with contiguous deletion syndrome at Xp 21. *Arch Ophthalmol* 107 : 170—179, 1989.
 - 22) **Forsius H, Eriksson AW** : Wein Augensyndrome mit X-chromosomaler Transmission. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 144 : 447—457, 1964.
 - 23) **Elenius V, Eriksson A, Forsius F** : ERG in a case of X-chromosomal pigment deficiency of fundus in combination with myopia, dyschromatopsia and defective dark-adaptation. In : The Clinical Value of Electroretinography. ISCRG Symposium, Kargwar, Ghent, Basel, New York, 369—377, 1968.
 - 24) **Krill A** : Congenital stationary night blindness. In : Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Diseases. Harper and Row, Hagers-town, 391—420, 1977.
 - 25) **Rosenberg T, Schwartz M, Simonsen SE** : Åland eye disease (Forsius-Eriksson-Miyake syndrome) with probability established in a Danish family. *Acta Ophthalmol* 68 : 281—291, 1990.
 - 26) **Miyake Y, Horiguchi M, Ota I, Shiroyama N** : Characteristic ERG flicker anomaly in incomplete congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 1816—1823, 1987.
 - 27) **Miyake Y, Horiguchi M, Terasaki H, Kondo M** : Scotopic threshold response in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 3770—3775, 1994.
 - 28) 三宅養三, 柳田和夫, 川瀬芳克, 神田孝子 : 狭義先天停止性夜盲に関する研究 (1) 初診時の主訴について. *日眼会誌* 88 : 846—849, 1984.
 - 29) **Wassle H, Boycott BB** : Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol Rev* 71 : 447—480, 1991.
 - 30) **Falk G** : Retinal physiology. In : Heckenlively et al (Eds) : Principle and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. CV Mosby, St Louis, 69—84, 1991.
 - 31) **Sieving PA** : Photopic on-and off-pathway abnormalities in retinal dystrophies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 91 : 701—773, 1993.
 - 32) **Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH** : Scotopic threshold response of proximal retina in cat. *J Neurophysiol* 56 : 1049—1061, 1986.
 - 33) **Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y** : On-and off-responses in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Jpn J Ophthalmol* 31 : 81—87, 1987.
 - 34) **Slaughter MM, Miller RF** : 2-amino-4-phosphonobutyric acid : A new pharmacological tool for retina research. *Science* 211 : 182—185, 1981.
 - 35) **Slaughter MM, Miller RF** : An excitatory amino acid antagonist blocks cone input to sign-conserving second-order retinal neurons. *Science* 219 : 1230—1232, 1983.
 - 36) **Miyake Y** : Layer-by-layer analysis of macular diseases with objectively measured visual functions. *Jpn J Ophthalmol* 34 : 225—238, 1990.
 - 37) 齊藤 昭, 三宅養三, 王 景雪, 矢ヶ崎克哉, 松本泰一, 堀尾直市, 堀口正之 : Foveal cone densitometer と中心窩錐体色素の加齢変化. *日眼会誌* 99 : 212—219, 1995.
 - 38) **Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A** : Complete and incomplete type congenital stationary night blindness as a model of “ON-retina” and “OFF-retina”. In : LaVail MM, Hollyfield JG, Anderson RE (Eds) : Degenerative

- Retinal Diseases. Plenum Publishing Corp., New York, 31—41, 1997.
- 39) **Burian H** : Electrical responses of the human visual system. *Arch Ophthalmol* 52 : 509—524, 1954.
 - 40) **Kawabata H** : Course of the potential visual change in the human electroretinogram during light adaptation. *J Opt Soc Am* 50 : 456—461, 1960.
 - 41) **MacKay CJ, Gouras P** : Light adaptation arguments in the amplitude of the human cone ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(Supple) : 323, 1985.
 - 42) **Hood DC** : Adaptational changes in the cone system of the isolated frog retina. *Vision Res* 12 : 875, 1972.
 - 43) 三宅養三, 堀口正之, 矢ヶ崎克哉 : 明順応下の人眼錐体系 ERG の増幅現象 (1) —正常者と網膜色素変性症—. *日眼会誌* 90 : 1102—1109, 1986.
 - 44) 堀口正之, 三宅養三, 高林 彰 : 明順応下における錐体系 ERG の増幅現象の発生機序に関する研究. *日眼会誌* 92 : 395—402, 1988.
 - 45) 太田一郎, 城山敬康, 堀口正之, 三宅養三 : 人眼錐体系フリッカー ERG の明順応変化. *日眼会誌* 92 : 549—556, 1988.
 - 46) **Miyake Y, Horiguchi M, Ota I, Takabayashi A** : Adaptational changes in cone-mediated electroretinogram in human and carp. *Neurosci Res* 8 : 1—13, 1988.
 - 47) **Arden GB, Hogg CR** : Rod-cone interactions and analysis of retinal disease. *Br J Ophthalmol* 69 : 404, 1985.
 - 48) **Goldberg SH, Frumkes TE, Nygaard RW** : Inhibitory influence of unstimulated rods in the human retina : Evidence provided by examining cone flicker. *Science* 221 : 180, 1983.
 - 49) **Knapp AG, Ariel M, Robinson FR** : Analysis of vertebrate eye movements following intravitreal drug injections. 1. Blockade of retinal on-cells by 2-amino-4-phosphonobutyrate eliminates optokinetic nystagmus. *J Neurophysiol* 60 : 1010—1021, 1988.
 - 50) **Iwakabe H, Katsuura G, Ishibashi C, Nakanishi S** : Impairment of pupillary responses and optokinetic nystagmus in the mGluR6-deficient mouse. *Neuropharmacol* 36 : 135—143, 1997.
 - 51) **Kolb H, Lipets LE** : The anatomical basis for color vision in the vertebrate retina. Gouras P (Ed) : *The Perception of Colour*. London, Macmillan, 128—145, 1991.
 - 52) **MacKay CJ, Saeki M, Gouras P, Roy M** : Congenital and acquired nyctalopia eliminate the S-cone ERG without disturbing color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Supple) 36 : 8925, 1995.
 - 53) **Kamiyama M, Yamamoto S, Nitta K, Hayasaka S** : Undetectable S-cone electroretinogram b-wave in complete congenital stationary night blindness. *Br J Ophthalmol* 80 : 637—639, 1996.
 - 54) **Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M** : Blue-on-yellow perimetry in the complete type of congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2761—2764, 1999.
 - 55) **Miyake Y, Shiroyama N, Ota I, Horiguchi M** : Oscillatory potentials in electroretinograms in human macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 1631—1635, 1988.
 - 56) **Miyake Y, Shiroyama N, Horiguchi M** : Local macular electroretinogram in hereditary retinal dystrophy. *Proc of 5th International Retinitis Pigmentosa Congress. Australian RP Association Inc., Melbourne*, 182—187, 1990.
 - 57) **Musarella MA, Weleber RG, Murphey WH, Young RS, Anson-Cartwright L, Mets M, et al** : Assignment of the gene for complete X-linked congenital stationary night blindness (CSNB 1) to Xp 11.3. *Genomics* 5 : 727—737, 1989.
 - 58) **Bech-Hansen NT, Moore BJ, Pearce WG** : Mapping of locus for X-linked congenital stationary night blindness (CSNB 1) proximal to DXS 7. *Genomics* 12 : 409—411, 1992.
 - 59) **Boycott KM, Pearce WG, Musarella MA, Weleber RG, Maybaum LA, Birch DG, et al** : Evidence for genetic heterogeneity in X-linked congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* 62 : 865—875, 1998.
 - 60) **Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BH, et al** : An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19 : 260—263, 1998.
 - 61) **Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Pearce WG, Koop B, Fishman GA, et al** : Loss-of-function mutations in a calcium-channel α_1 -subunit gene in Xp 11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 19 : 264—267, 1998.
 - 62) **Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Sparkes RL, Koop B, Birch DG, et al** : Mutations in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 26 : 319—323, 2000.
 - 63) **Pusch CM, Zeitz C, Brandau O, Pesch K, Achatz H, Feil S, et al** : The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein. *Nat Genet* 26 : 324—327, 2000.
 - 64) **Schmitz Y, Witkovsky P** : Dependence of photoreceptor glutamate release on a dihydropyridine-sensitive calcium channel. *Neuroscience* 78 : 1209—1216, 1997.
 - 65) **Witkovsky P, Schmitz Y, Akopian A, Krizaj D, Tranchina D** : Gain of rod to horizontal cell synaptic transfer : Relation to glutamate release

- and a dihydropyridine-sensitive calcium current. *J Neurosci* 17 : 7297–7306, 1997.
- 66) **Hocking AM, Shinomura T, McQuillan DJ** : Leucine-rich repeat glycoproteins of the extracellular matrix. *Matrix Biol* 17 : 1–19, 1998.
- 67) **Scholl HP, Langrova H, Pusch CM, Wissinger B, Zrenner E, Apfelstedt-Sylla E** : Slow and fast rod ERG pathways in patients with X-linked complete stationary night blindness carrying mutations in the NYX gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2728–2736, 2001.
- 68) **Nakamura M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y** : Novel CACNA 1 F mutations in Japanese patients with incomplete congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1610–1616, 2001.
- 69) **Boycott KM, Maybaum TA, Naylor MJ, Weleber RG, Robitaille J, Miyake Y, et al** : A summary of 20 CACNA 1 F mutations identified in 36 families with incomplete X-linked congenital stationary night blindness, and characterization of splice variations. *Hum Genet* 108 : 91–97, 2001.
- 70) **Takahashi Y, Onoe S, Asamizu N, Mori T, Yoshimura Y, Tazawa Y** : Incomplete congenital stationary night blindness. : Electroretinogram c-wave and electrooculogram light rise. *Doc Ophthalmol* 70 : 67–75, 1988.
- 71) 三宅養三, 川瀬芳克, 神田孝子 : 狭義先天性停止性夜盲に関する研究—屈折異常に関する諸問題—。 *眼臨* 80 : 288–293, 1986.
- 72) 三宅養三 : 先天性停止性夜盲の不全型(三宅ら)。 *臨眼* 41 : 9–13, 1987.
- 73) **Weleber RG, Miyake Y** : Familial optic atrophy with negative electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 110 : 640–645, 1992.
- 74) **Fujii N, Shiono T, Wada Y, Nakazawa M, Tamai M, Yamada N** : Autosomal dominant cone-rod dystrophy with negative electroretinogram. *Br J Ophthalmol* 79 : 916–921, 1995.
- 75) **Nakazawa M, Wada Y, Tamai M** : Arrestin gene mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 116 : 498–501, 1998.
- 76) **Nakamura M, Hotta Y, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y** : A high association with cone dystrophy in fundus albipunctatus caused by mutations of the RDH 5 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3925–3932, 2000.
- 77) **Alexander KR, Fishman GA, Peachey NS, Marchese AL, Tso MOM** : “On” response defect in paraneoplastic night blindness with cutaneous malignant melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 477–483, 1992.
- 78) **Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, et al** : Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 17 : 164–179, 1997.
- 79) **Nakamura M, Ito S, Terasaki H, Miyake Y** : Japanese X-linked juvenile retinoschisis : Conflict of phenotype and genotype with novel mutations in the XLRS 1 gene. *Arch Ophthalmol* 119 : 1553–1554, 2001.
- 80) **Dryia TM** : Molecular genetics of Oguchi disease, fundus albipunctatus, and other forms of night blindness. LVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 130 : 547–563, 2000.
- 81) **Weleber RG** : Infantile and childhood retinal blindness. A molecular perspective (The Franceschetti Lecture). *Ophthalmic Genetics* 23 : 71–97, 2001.
-

Comment : 河崎 一夫

先天性停止性夜盲と一括呼称される疾患は詳しくさらに細分されることが指摘されていた。眼底がほぼ正常なこの疾患群の細分の主な根拠は網膜電図所見にある。しかし網膜電図所見の差異を来す網膜内の病態は全く未知であった。三宅教授の特別講演は、独自に開発した局所網膜電図法、動物実験の成果を巧みに取り入れた網膜内 ON・OFF 神経回路の分析、最新の分子遺伝子学の手法を駆使して、夜盲を来す網膜内機構を解明し、先天性停止性夜盲に新しい病型を提唱した。先天性停止性夜盲は、夜盲の訴えが少なく眼底正常で網膜電図を調べない限り他覚的所見に乏しいので、原因不明の視力不良例として片付けられやすい。永年にわたってこのような多数の症例を蓄積し精緻に解析した成果がこの特別講演に結実しており、一朝一夕にできる講演ではない。停止性であることを実証するために、32年の長きに亘って追跡調査なされた真摯な至誠にただ脱帽する。多数の臨床症例の入魂の洞察から生まれた歴史に残る見事な特別講演と言う他はない。「Patients are our teachers」の典型例をここに見ることが出来る。またこの新病型の発見には網膜電図が不可欠であり、または網膜電図の「独壇場」を提示したものであり、三宅教授の業績は日本および国際臨床視覚電気生理学会理事長としても臨床視覚電気生理学の意義を改めて認識させた快挙であり、特筆に値する。新しい疾患単位の発見は多くの医師が抱く願いであるが、この難事を見事に成し遂げた三宅教授に深甚の敬意を捧げる。