

脈絡膜新生血管を合併した網膜色素変性の2例

岩切 亮, 沖波 聡, 平田 憲

佐賀大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：網膜色素変性に脈絡膜新生血管を合併した症例を報告した。

症 例：第1例は網膜色素変性の50歳男性で、左眼の中心窩上方に脈絡膜新生血管が発症した。初診時左眼視力は0.3(矯正不能)、14年後の最終視力は0.04(矯正不能)であった。第2例は網膜色素変性の60歳男性で、右眼中心窩下に脈絡膜新生血管が発症した。初診時右眼視力は0.03(矯正不能)、15年後の最終視力は手動弁であった。

結 論：我が国では初めての網膜色素変性と脈絡膜新生血管の合併例の報告である。たまたま合併したのか、あるいは何らかの共通要因があるのかは不明であるが、今後、同様の症例の遺伝子異常の検索によって2つの疾患の関連の有無が明らかになるかもしれない。(日眼会誌 111:606-611, 2007)

キーワード：網膜色素変性, 脈絡膜新生血管

Two Cases of Retinitis Pigmentosa Associated with Choroidal Neovascularization

Ryo Iwakiri, Satoshi Okinami and Akira Hirata

Department of Ophthalmology, Saga University Faculty of Medicine

Abstract

Purpose : To report two cases of retinitis pigmentosa in which choroidal neovascularization developed.

Cases : The first case was a 50-year-old man with retinitis pigmentosa. In his left eye, choroidal neovascularization developed at the upper side of the fovea. Visual acuity in the eye was 0.3 at the first visit, and had decreased to 0.04 at a 14-year follow-up. The second case was a 60-year-old man with retinitis pigmentosa. Subfoveal choroidal neovascularization had developed in his right eye. Visual acuity in the eye was 0.03 at the first visit, and had decreased to hand motion at a 15-year

follow-up.

Conclusion : These cases are the first reports of the coincidence of retinitis pigmentosa and choroidal neovascularization in Japan. Although the etiology is unknown, genetic investigation might be useful to clarify the association between retinitis pigmentosa and choroidal neovascularization.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 606-611, 2007)

Key words : Retinitis pigmentosa, Choroidal neovascularization

I 緒 言

網膜色素変性の頻度は3,000~8,000人に1人であり¹⁾, 久保ら²⁾によると我が国での病院受診患者数は年間で最大23,000人と推計されているが、網膜色素変性に脈絡膜新生血管を合併した症例の報告は海外の3例^{3)~5)}しか

みられない。今回、脈絡膜新生血管を合併した網膜色素変性の2例を経験したので報告する。

II 症 例

症例1：50歳男性

3日前からの急激な左眼視力低下を訴えて、1983年6

別刷請求先：849-8501 佐賀市鍋島5-1-1 佐賀大学医学部眼科学教室 沖波 聡
(平成18年4月12日受付, 平成19年2月19日改訂受理)

Reprint requests to : Satoshi Okinami, M. D. Department of Ophthalmology, Saga University Faculty of Medicine, 5-1-1, Nabeshima, Saga 849-8501, Japan

(Received April 12, 2006 and accepted in revised form February 19, 2007)

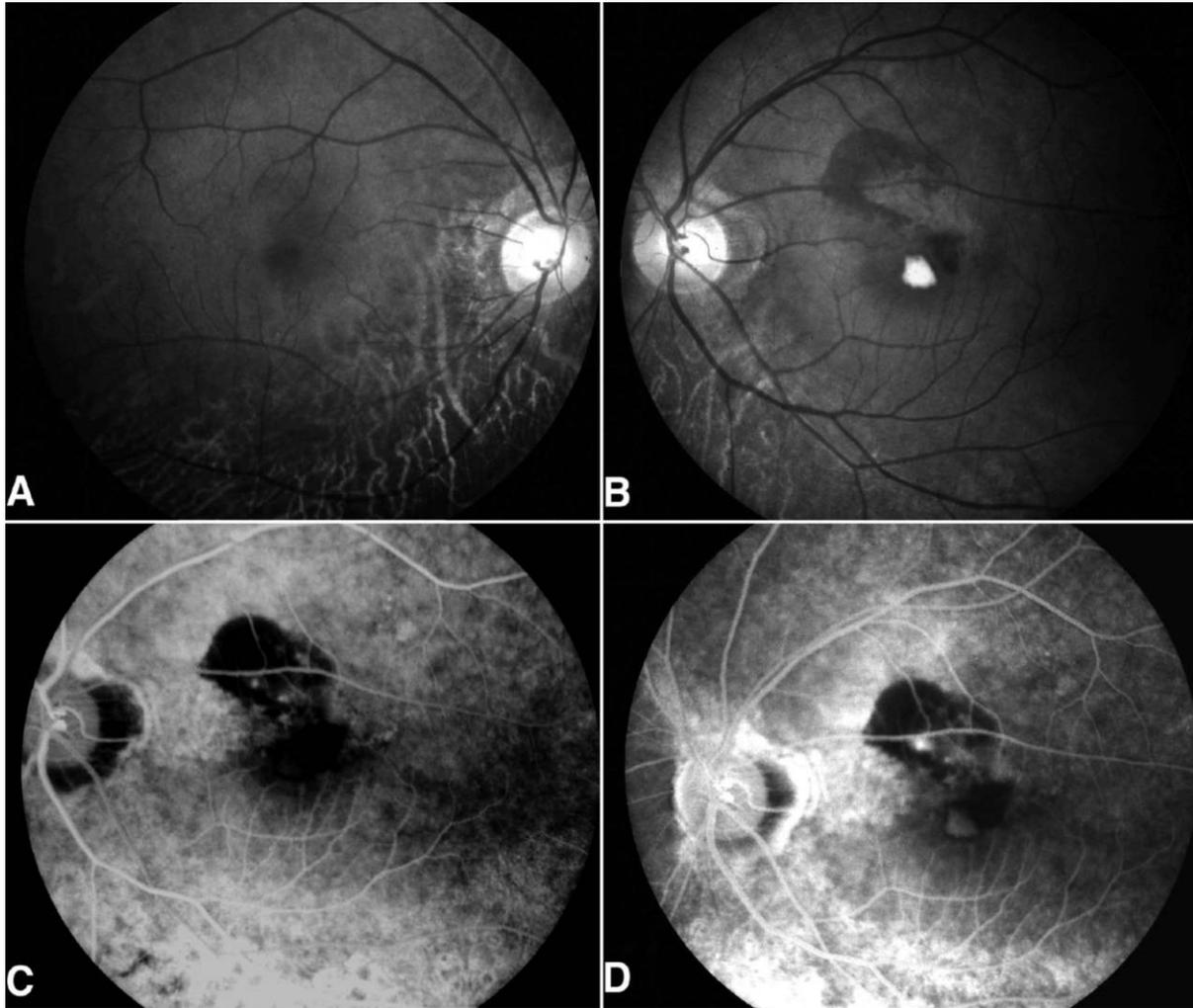
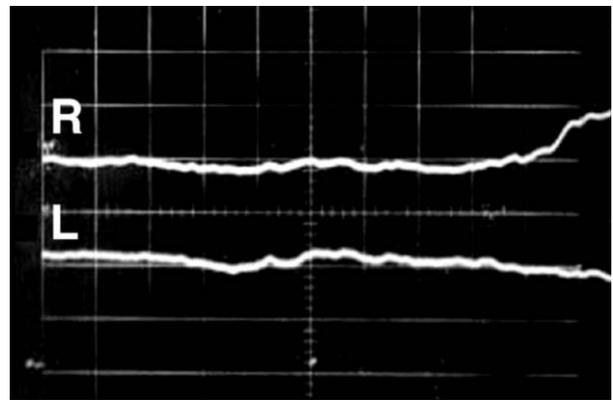


図 1 症例 1.

- A: 初診時の右眼。
 B: 初診から 2 か月後(1983 年 8 月 5 日)の左眼の眼底写真。黄斑部網膜下出血の残存を認める。
 C, D: 同時期のフルオレセイン蛍光眼底造影写真。造影後期に中心窩の上方に複数の蛍光色素の漏出を認める(C: 78 秒, D: 320 秒)。

月 10 日に佐賀医科大学病院眼科(以下, 本科)を受診した。20 年来のリウマチの既往があるが, 夜盲の家族歴はない。初診時所見は, 右眼視力は 1.2(1.2×+0.5 D), 左眼視力は 0.3(矯正不能)で, 眼圧は右 14 mmHg, 左 12 mmHg であった。前眼部は異常なく, 水晶体には両眼とも軽度の点状皮質混濁がみられた。両眼とも血管アーケード近くから周辺部の網膜が暗青灰白色で, 骨小体様の黒色素斑が右眼は耳側から鼻側周辺部に, 左眼は鼻側に散在していた(図 1 A, B)。左眼黄斑部には 2.5 乳頭径大の網膜下出血を認めた。網膜電図(ERG)は両眼とも消失型であった(図 2)。視野検査は未施行であったが, 眼底所見, ERG 所見より網膜色素変性と診断した。初診から 2 か月後には網膜下出血が消退してきた(図 1 B)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では黄斑部に複数の蛍光色素の漏出がみられた(図 1 C, D)。6 か月後には網膜下出血は消退し, 左眼視力は 1.2(矯正不能)まで回復した。初診から 7 年後の 1990 年 3 月下旬に

図 2 症例 1 の網膜電図。
両眼とも消失型である。

左眼視力が再び低下し, 1990 年 4 月 27 日に受診した。右眼視力は 0.8(1.5×cyl+1.5 D Ax 180°), 左眼視力は 0.03(0.08×+0.25 D⊂cyl+1.5 D Ax 25°)で, 左眼は黄

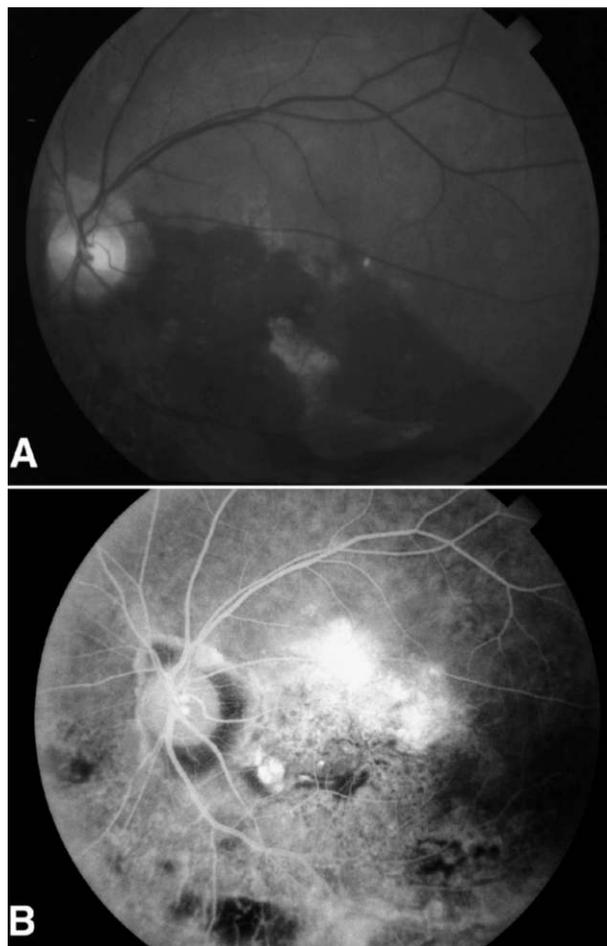


図 3 症例 1 の左眼.

- A : 1990 年 4 月 27 日, 黄斑部から下方の血管アーケードを越えて耳下側から鼻下側に及ぶ広範な網膜下出血がみられる。
- B : 1990 年 10 月 15 日, フルオレセイン蛍光眼底造影写真, 黄斑部の脈絡膜新生血管からの蛍光色素の旺盛な漏出がみられ, 視神経乳頭の耳下側にも孤立した蛍光色素漏出点が見られる。

斑部から下方の血管アーケードを越えて耳下側から鼻下側に及ぶ広範な網膜下出血がみられた(図 3 A)。網膜下出血は次第に吸収されて, 7 月 20 日の左眼視力は 0.3 (0.5×+1.5 D\ominuscyl-0.75 D Ax 110°)まで改善した。10 月 15 日のフルオレセイン蛍光眼底造影検査では黄斑部に複数の蛍光色素の旺盛な漏出がみられ, 視神経乳頭の耳下側にも孤立した蛍光色素漏出点が見られた(図 3 B)。1991 年 9 月 13 日に乳頭の耳下側の漏出点に対して網膜レーザー光凝固を施行した。左眼黄斑部に瘢痕を残し, 1997 年 7 月 17 日の右眼視力は 0.5 (0.9×+1.75 D\ominuscyl-1.75 D Ax 85°), 左眼視力は 0.04 (矯正不能)であった。この際施行したインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査ではポリープ状の過蛍光を認めた(図 4)。

症例 2 : 60 歳男性

20 歳頃から暗い所で見えにくく, 30 歳頃から両眼の視野狭窄を自覚していた。1987 年 1 月頃から右眼視力

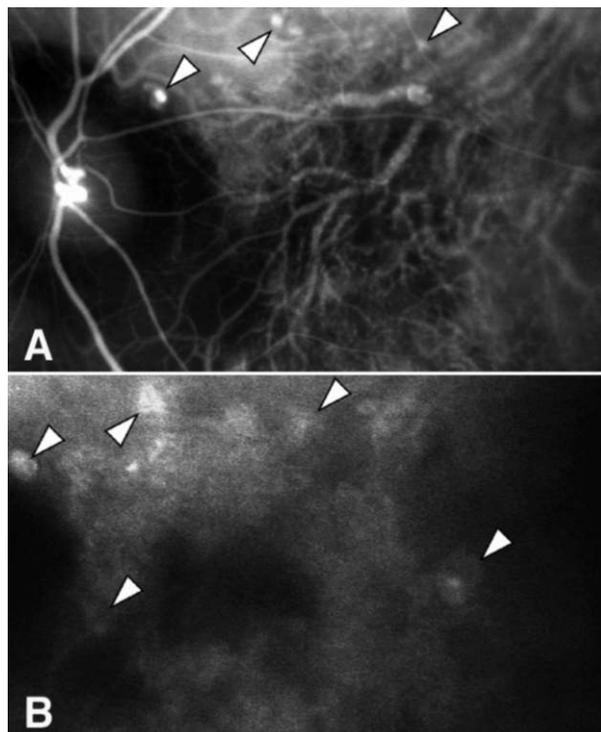


図 4 症例 1. 1997 年 7 月 17 日, 左眼のインドシアニングリーン蛍光眼底造影写真。
ポリープ状病巣(矢頭)を認める(A : 68 秒, B : 485 秒)。

低下, 変視症を自覚し, 近医眼科を受診した。右眼底出血を指摘され, 紹介されて 1987 年 2 月 27 日に本科を受診した。8 人兄弟中の 1 人の姉が夜盲であるが, 血族結婚の家族歴はない。初診時所見は, 右眼視力は 0.03 (矯正不能), 左眼視力は 0.1 (0.7×-4 D)であり, 眼圧は右 14 mmHg, 左 12 mmHg であった。両眼とも前眼部は異常がなく, 水晶体は透明であった。両眼とも血管アーケード付近から周辺にかけて著明な網膜変性がみられ, 骨小体様の黒色素斑が散在していた。右眼は中心窩に 0.5 乳頭径大の網膜下出血を認めた(図 5)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査では造影早期から蛍光色素の漏出を伴う classic type の脈絡膜新生血管を認めた(図 6)。網膜電図は両眼とも消失型であった(図 7)。Goldmann 視野は両眼とも 15~20 度の中心視野と輪状暗点を呈していた(図 8)。両眼網膜色素変性と診断した。右眼網膜下出血は徐々に吸収され, 1989 年 5 月 19 日の右眼視力は 0.03 (0.05×-5 D), 左眼視力は 0.1 (0.9×-2.75 D\ominuscyl-0.75 D Ax 85°)であった。1999 年 12 月から左眼の視力低下と視野狭窄が進行したという。2002 年 1 月 11 日の右眼視力は手動弁, 左眼視力は 0.06 (0.15×-2.75 D\ominuscyl-1.5 D Ax 90°)であり, 右眼黄斑部には瘢痕がみられた。左眼は 10 度以内の中心視野だけが残存していた。

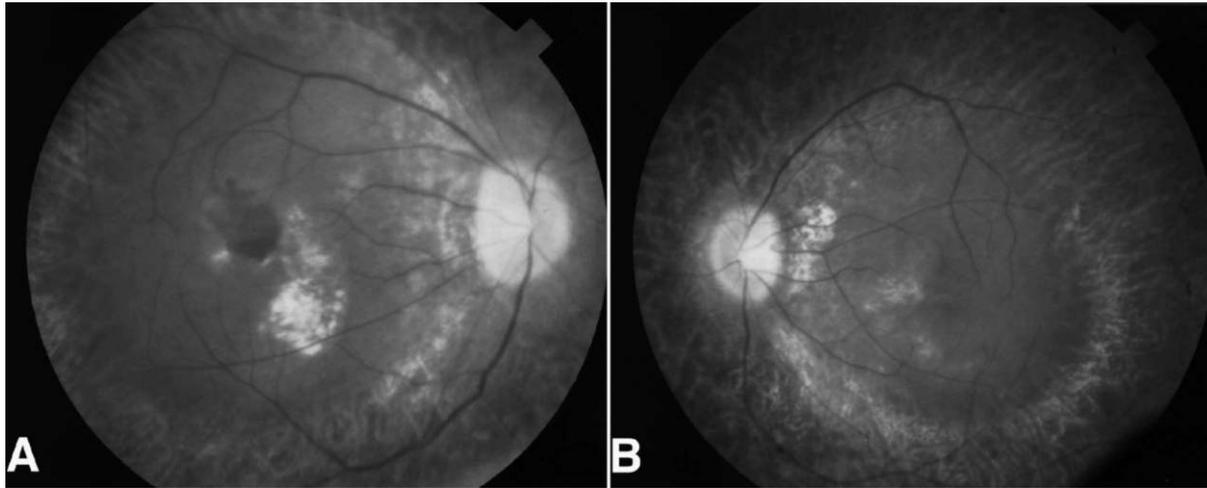


図 5 症例 2, 初診時の両眼の眼底.

A: 右眼, B: 左眼.

血管アーケード付近から周辺にかけて網膜変性がみられ, 骨小体様の黒色色素斑が散在している. 右眼中心窩に 0.5 乳頭径大の網膜下出血を認める.

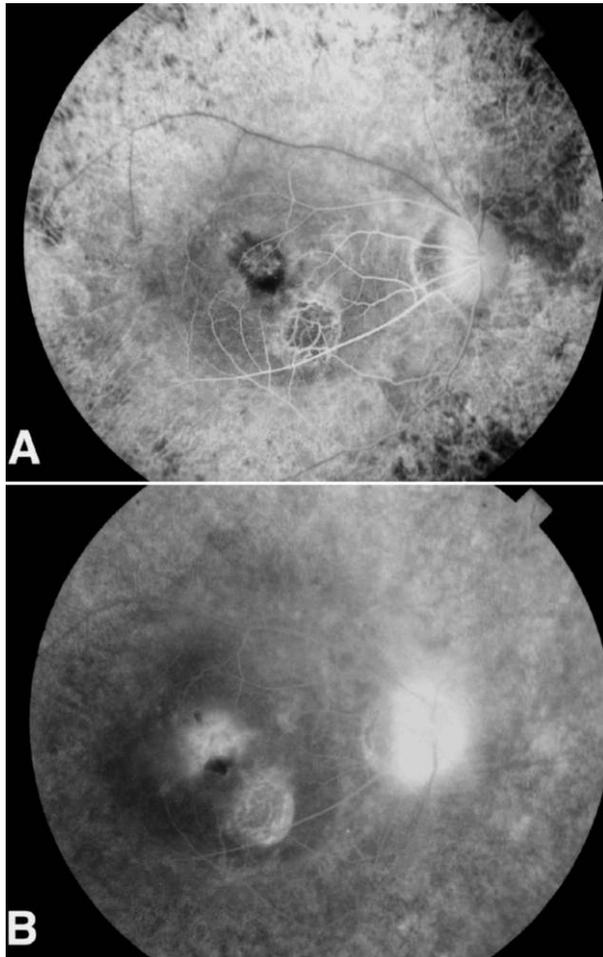


図 6 症例 2, 初診時の右眼.

フルオレセイン蛍光眼底造影検査では中心窩下に造影早期から蛍光色素の漏出を伴う脈絡膜新生血管を認める (A: 39 秒, B: 320 秒).

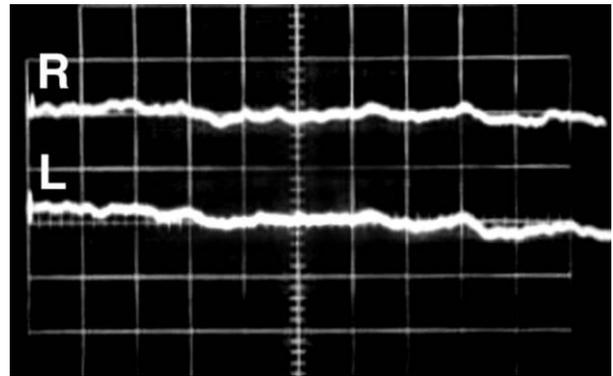


図 7 症例 2 の網膜電図.

両眼とも消失型である.

III 考 按

久保ら²⁾によると我が国での網膜色素変性の病院受診患者数は年間で最大 23,000 人(人口 10 万対約 18.7)と推計されている. また, 1998 年の久山町研究によると, 50 歳以上の住民の晩期加齢黄斑変性の有病率は 0.87% で, 脈絡膜新生血管がある滲出型は 0.2%, 地図状萎縮病巣がみられる萎縮型は 0.67% であった⁶⁾. この有病率を 2001 年度の 50 歳以上の我が国の総人口に換算すると, 晩期の加齢黄斑変性は 43 万人と推定される⁷⁾. 脈絡膜新生血管は加齢黄斑変性以外の他の疾患でも起こり得るので, 脈絡膜新生血管を有する網膜色素変性の報告があってもよいと思われるが, これまでのところ, 海外の 3 例の報告^{3)~5)}しかみられない.

McCluskey³⁾らは右眼に Coats 病様の周辺部病変があり, 左眼に脈絡膜新生血管を生じた 37 歳女性を報告した. 腎不全もあり, エリスロポイエチン療法も行われており, 病状増悪への関与が示唆されている. Schatz ら⁴⁾

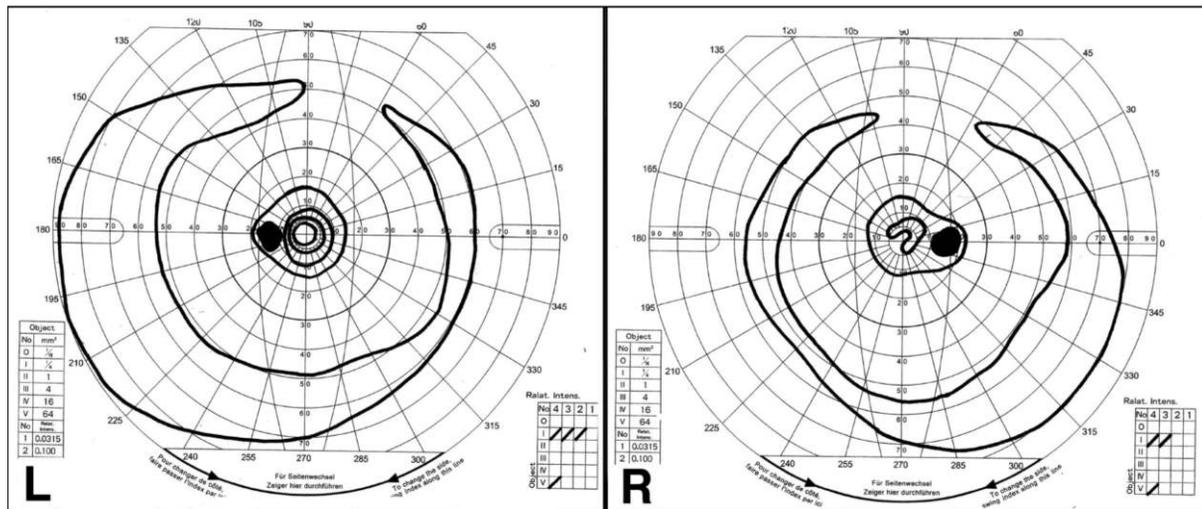


図 8 症例 2 の Goldmann 視野。

両眼とも 15~20 度の中心視野と輪状暗点を呈している。

は両眼の中心窩下に脈絡膜新生血管がみられた網膜色素変性の 10 歳女性を報告した。初診時視力は右眼 0.1, 左眼 0.05 で, 終診時には両眼黄斑部に円板状瘢痕を残し, 最終視力は両眼とも 0.05 であった。Marano ら⁵⁾は左眼の中心窩下に脈絡膜新生血管がみられた網膜色素変性の 54 歳男性を報告した。脈絡膜新生血管にレーザー光凝固を行った。左眼の初診時視力は 0.1, 最終視力は 0.1 であり, 脈絡膜新生血管のない右眼の最終視力は 0.2 であった。我々の症例は 50 歳と 60 歳の男性であった。症例 1 (50 歳男性, 孤発例と考えられる) は脈絡膜新生血管のあった左眼の最終視力は 0.04 であったが, 脈絡膜新生血管のない右眼の最終矯正視力は 0.9 と良好であった。おそらく黄斑部の変性が軽症であったためと考えられる。また, 最終受診時のインドシアニングリーン蛍光造影からポリープ状脈絡膜血管症様の病態が示唆された。一方, 症例 2 (60 歳男性, 家族歴より劣性遺伝性と考えられる) では脈絡膜新生血管のあった右眼の最終視力は手動弁, 脈絡膜新生血管のない左眼の最終矯正視力は 0.15 であった。症例 1 はポリープ状脈絡膜血管症様の変化が続発したと考えられ, 症例 2 では網膜下脈絡膜新生血管が認められ, 両者の発症機序は異なるかもしれない。しかしながら, いずれも脈絡膜新生血管を来した眼の方が脈絡膜新生血管のない他眼よりも視力低下が著明であった。視野狭窄が進行する網膜色素変性患者にとって脈絡膜新生血管が起こると視機能への影響が大きい。

今回の 2 症例では偶然に網膜色素変性に脈絡膜新生血管が合併したのであろうか。それとも, 網膜色素変性と脈絡膜新生血管の発症に何らかの共通要因があるのだろうか。劣性遺伝の Stargardt 病の家系でみられる retina-specific ATP-binding cassette transporter gene (ABCR, 最近では ABCA4 遺伝子と呼ばれる) の変異⁹⁾が,

劣性遺伝の網膜色素変性^{9)~13)}や錐体杆体ジストロフィ¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾に關係しているという報告がみられる。Allikmets ら¹⁶⁾は, ABCA4 遺伝子の変異が加齢黄斑変性の 16% にみられると報告し, その後の報告¹⁷⁾では ABCA4 遺伝子の変異は加齢黄斑変性では 3.36%, 対照群では 0.95% にみられ, 両者の間に有意差があったとしている。しかし, 彼らの報告に対しては否定的な意見が多数みられる^{18)~26)}。日本人の家族性ではない加齢黄斑変性では滲出型²⁵⁾, 萎縮型²⁶⁾のいずれも ABCA4 遺伝子の変異との関係はないという報告もみられる。網膜色素変性と加齢黄斑変性の 2 つの疾患に ABCA4 遺伝子以外の何らかの遺伝子変異が關係している可能性は否定できないが, 共通の遺伝子変異が關係していれば, もっと多数の合併例の報告があってもよいと思われる。今回の症例は 2 例とも遺伝子の検索は行っていないが, 今後, 同様の症例が出現した場合には, 遺伝子異常の検索によって 2 つの疾患の関連の有無が明らかになるかもしれない。

文 献

- 1) 中澤 満: 遺伝性網膜変性疾患. 日眼会誌 108: 451-467, 2004.
- 2) 久保奈佳子, 早川むつ子, 松村美代, 大庭紀雄, 松井瑞夫, 大野良之, 他: 原発性定型網膜色素変性の全国調査成績. 臨眼 47: 665-669, 1993.
- 3) McCluskey P, Kearns M, Taylor F, Sarks J, Horvath J, Tiller D: Coat's type retinitis pigmentosa and subretinal neovascularisation in a patient with renal failure. Lancet 2: 1401, 1989.
- 4) Schatz H, McDonald HR, Johnson RN: Diagnostic and therapeutic challenges. Retina 18: 466-469, 1998.
- 5) Marano F, Deutman AF, Leys A, Aandekerck AL: Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp

- Ophthalmol 238 : 760—764, 2000.
- 6) **Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T** : Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population : the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 85 : 1153—1157, 2001.
 - 7) **吉田綾子, 宮崎美穂, 石橋達朗** : 加齢黄斑変性の疫学と病態. *あたらしい眼科* 20 : 1475—1480, 2003.
 - 8) **Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, et al** : A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene(ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15 : 236—245, 1997.
 - 9) **Martinez-Mir A, Paloma E, Allikmets R, Ayuso C, del Rio T, Dean M, et al** : Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet* 18 : 11—12, 1998.
 - 10) **Cremers FPM, van de Pol DJR, van Driel M, den Hollander AI, van Haren FJJ, Knoers NVAM, et al** : Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 7 : 355—362, 1998.
 - 11) **Rozet JM, Gerber S, Ghazi I, Perrault I, Ducroq D, Souied E, et al** : Mutations of the retinal specific ATP binding transport gene(ABCR) in a single family segregating both autosomal recessive retinitis pigmentosa RP19 and Stargardt disease : evidence of clinical heterogeneity at this locus. *J Med Genet* 36 : 447—451, 1999.
 - 12) **Klevering BJ, van Driel M, van den Pol DJR, Pinckers AJL, Cremers FPM, Hoyng CB** : Phenotypic variations in a family with retinal dystrophy as result of different mutations in the ABCR gene. *Br J Ophthalmol* 83 : 914—918, 1999.
 - 13) **Shroyer NA, Lewis RA, Yatsenko A, Lupski JR** : Null missense ABCR(ABCA4) mutations in a family with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2757—2761, 2001.
 - 14) **Klevering BJ, Blankenagel A, Maugeri A, Cremers FPM, Hoyng CB, Rohrschneider K** : Phenotypic spectrum of autosomal recessive cone-rod dystrophies caused by mutations in the ABCA4(ABCR) gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1980—1985, 2002.
 - 15) **Fishman GA, Stone EM, Eliason DA, Taylor CM, Lindeman M, Derlacki DJ** : ABCA4 gene sequence variation in patients with autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Arch Ophthalmol* 121 : 851—855, 2003.
 - 16) **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.
 - 17) **Allikmets R and the International ABCR Screening Consortium** : Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 67 : 487—491, 2000.
 - 18) **Stone EM, Webster AR, Vandeburgh K, Streb LM, Hockey RR, Lotery AJ, et al** : Allelic variation in ABCR associated with Stargardt disease but not age-related macular degeneration. *Nat Genet* 20 : 328—329, 1998.
 - 19) **De La Paz MA, Guy VK, Abou-Donia S, Heinis R, Bracken B, Vance JM, et al** : Analysis of the Stargardt disease gene(ABCR) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106 : 1531—1536, 1999.
 - 20) **Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Munnich A, et al** : ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 244—247, 2000.
 - 21) **Rivera A, White K, Stohr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, et al** : A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4(ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Gen* 67 : 800—813, 2000.
 - 22) **Guymier RH, Heon E, Lotery AJ, Munier FL, Schorderet DF, Baird PN, et al** : Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 119 : 745—751, 2001.
 - 23) **Webster AR, Heon E, Lotery AJ, Vandeburgh K, Casavant TL, Oh KT, et al** : An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1179—1189, 2001.
 - 24) **Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Allen IC, Walters SN, De La Paz MA, et al** : Detailed analysis of allelic variation in the ABCA4 gene in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 2868—2875, 2003.
 - 25) **Kuroiwa S, Kojima H, Kikuchi T, Yoshimura N** : ATP binding cassette transporter retina genotypes and age related macular degeneration : an analysis on exudative non-familial Japanese patients. *Br J Ophthalmol* 83 : 613—615, 1999.
 - 26) **Fuse N, Suzuki T, Wada Y, Yoshida M, Shimura M, Abe T, et al** : Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry form age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 245—249, 2000.