

硝子体切除に伴い金箔様反射が消失した小口病の 1 例

黒田麻紗子¹⁾, 平見 恭彦¹⁾²⁾³⁾, 西田 明弘¹⁾²⁾, 金子兵³⁾
石上 智愛³⁾, 高橋 政代¹⁾²⁾³⁾, 栗本 康夫¹⁾²⁾

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院眼科, ²⁾先端医療センター病院眼科

³⁾理化学研究所発生再生科学総合研究センター

要 約

背景：小口病は眼底の金箔様反射を特徴とする先天性夜盲の一型である。暗順応により眼底の金箔様反射は消失することが知られている(水尾—中村現象)が、小口病の眼底所見の由来は明らかではない。硝子体切除術後に患眼の金箔様反射の消失をみた 1 例を報告する。

症 例：80 歳男性が左眼裂孔原性網膜剝離を指摘され受診した。両眼底に金箔様反射が認められ、網膜電図にて陰性型が、遺伝子解析にて S-antigen 遺伝子の変異が検出され、小口病と診断された。経毛様体扁平部硝子体切除、後部硝子体剝離作製の後、網膜は復位した。術

後、患側眼底全体の金箔様反射の消失がみられたが、術後 2 年目の時点で一部反射の回復がみられた。

結 論：本症例は硝子体切除後に患側のみに金箔様反射の消失をみたことから、術中操作に伴う網膜硝子体界面付近の眼内環境の変化が原因と考えられた。本症例を通して小口病の金箔様反射の成因につき一知見が加わるものとする。(日眼会誌 115 : 916—923, 2011)

キーワード：小口病, 金箔様反射, 水尾—中村現象, 後部硝子体剝離

A Case of Oguchi Disease with Disappearance of Golden Tapetal-like Fundus Reflex after Vitreous Resection

Masako Kuroda¹⁾, Yasuhiko Hirami¹⁾²⁾³⁾, Akihiro Nishida¹⁾²⁾, Zi-Bing Jin³⁾
Chie Ishigami³⁾, Masayo Takahashi¹⁾²⁾³⁾ and Yasuo Kurimoto¹⁾²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Institute of Biomedical Research and Innovation Hospital

³⁾Riken Center for Developmental Biology

Abstract

Background : Oguchi disease is a form of congenital stationary night-blindness characterized by a golden tapetal fundus reflex. This reflex is known to disappear in the dark-adapted state (“Mizuo-Nakamura phenomenon”). The origin of the reflex is not clear. We report a case of Oguchi disease with the disappearance of the golden tapetal reflex after vitreous resection.

Case : An 80-year-old man was referred for rhegmatogenous retinal detachment of the left eye. Golden tapetal reflex was observed in both eyes. Negative b-wave in the electroretinogram and mutation in the SAG gene indicated Oguchi disease. Pars plana vitrectomy and posterior hyaloid membrane peeling were performed. The tapetal reflex in the all regions

of the fundus in the operated eye disappeared after the retina was reattached. The reflex partially recovered 2 years after the operation.

Conclusion : It is suggested that the change in vitreo-retinal interface after a vitreous operation leads to the disappearance of the reflex. This report presents a hypothesis on the origin of the golden tapetal reflex in Oguchi disease.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 916—923, 2011)

Key words : Oguchi disease, Golden tapetal reflex, Mizuo-Nakamura phenomenon, Posterior vitreous detachment

別刷請求先 : 650-0047 神戸市中央区港島南町 2—1—1 神戸市立医療センター中央市民病院眼科 黒田麻紗子
(平成 23 年 2 月 7 日受付, 平成 23 年 5 月 25 日改訂受理) E-mail : mkuroda-kyt@umin.net

Reprint requests to : Masako Kuroda, M. D. Department of Ophthalmology, Kobe City Medical Center General Hospital,
2-1-1 Minatojimmaminamimachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken 650-0047, Japan.

(Received February 7, 2011 and accepted in revised form May 25, 2011)

I 緒 言

小口病は 1907 年に小口忠太により報告された先天性夜盲の一型であり常染色体劣性遺伝形式を取ることが知られている¹⁾。原因としてロドプシンの光化学反応に関係するアレスチン(S-antigen : SAG) 遺伝子の 1 塩基欠失(1147delA)²⁾ およびロドプシンキナーゼ(G-protein-coupled receptor kinase 1 : GRK 1) 遺伝子変異³⁾ が判明している。眼底所見として「はげかかった金箔様」, 「霜降り様」と表現される特徴的色調を呈し, 暗順応により正常色調となる水尾—中村現象が知られている⁴⁾。金箔様反射および水尾—中村現象の病態は解明されていない。

今回, 片眼の裂孔原性網膜剥離にて硝子体手術を受け, 術後金箔様反射が消失したのち一部の回復をみた 1 例を経験したので報告する。同様の報告は我々の知る限り今までに存在せず, 本症例を通して小口病の病態につき一知見が加わると考える。

II 症 例

症例 : 80 歳男性。

主訴 : 左眼霧視。

現病歴 : 2 日前より左眼霧視を自覚して近医を受診し, 左眼裂孔原性網膜剥離を指摘され, 神戸市立医療センター中央市民病院眼科を紹介受診した。幼児期より夜盲の自覚があったが精査を受けたことがなかった。

既往歴 : 10 年前に他院にて両眼の水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を受けた。

家族歴 : 夜盲を含め眼疾患なし。両親の近親婚なし。

現症 : 初診時視力は右 0.15(1.2× -1.0 D<cyl-1.5 D Ax 85°), 左 0.1 p(0.6× -1.5 D<cyl-1.25 D Ax 60°), 眼圧は右 12 mmHg, 左 9 mmHg であった。角膜, 前房は清澄, 両眼とも眼内レンズ挿入, 混濁はなかった。左

眼底鼻上側約 120 度の裂孔原性網膜剥離と赤道部付近に網膜裂孔を認めた。剥離は黄斑部に及んでいなかった。両眼底に金箔様反射を認めた(図 1)。網膜血管の狭小化や色素沈着は認めなかった。右眼には後部硝子体剥離を認めず, 左眼には後極部のみに後部硝子体剥離を認めた。生理的な後部硝子体剥離を認めた部位においても金箔様反射が観察された。

経過 : 左眼に対し経毛様体扁平部硝子体切除(pars plana vitrectomy : PPV), 網膜光凝固, 100% 6 フッ化硫黄(sulfur hexafluoride : SF₆) ガス 1.6 ml の充填を行い, 網膜は復位した。手術は 20 ゲージシステムにより行い, 最周辺部を含む硝子体の廓清と後部硝子体剥離作製を行ったが, 後部硝子体膜は赤道部より周辺部にては網膜と強固に接着しており, 年齢不相応な印象であった。術後左眼の最高視力は 0.08(0.6× -2.0 D<cyl-1.5 D Ax 60°) であった。術後早期より左眼眼底全象限において金箔様反射の消失がみられた(図 2)。

眼底所見から小口病を疑い, 網膜復位後に諸検査を施行した。暗順応 20 分後の全視野網膜電図(electroretinogram : ERG) 所見では杆体反応は消失し, 最大応答において a 波, b 波ともに振幅減弱を認め陰性型を示した。錐体反応は正常であった(図 3)。Goldmann 視野検査では剥離部位に一致した視野欠損を認めたが, それ以外には狭窄や暗点を認めなかった。

当院倫理委員会で受理された内容に従い, インフォームド・コンセントを得て遺伝子解析を行った。末梢静脈血を採取し, 白血球分離後ゲノム DNA を抽出した。現在までに変異が報告されている SAG 遺伝子²⁾ のエクソン 8 および 11, GRK 1 遺伝子³⁾ の全エクソンについて, polymerase chain reaction 法で増幅し, ダイレクトシーケンシングにより塩基配列を確認した。解析の結果, SAG 遺伝子のエクソン 11 にアデニンの 1 塩基欠失変異(c.927delA) をホモ接合で認めた(図 4)。

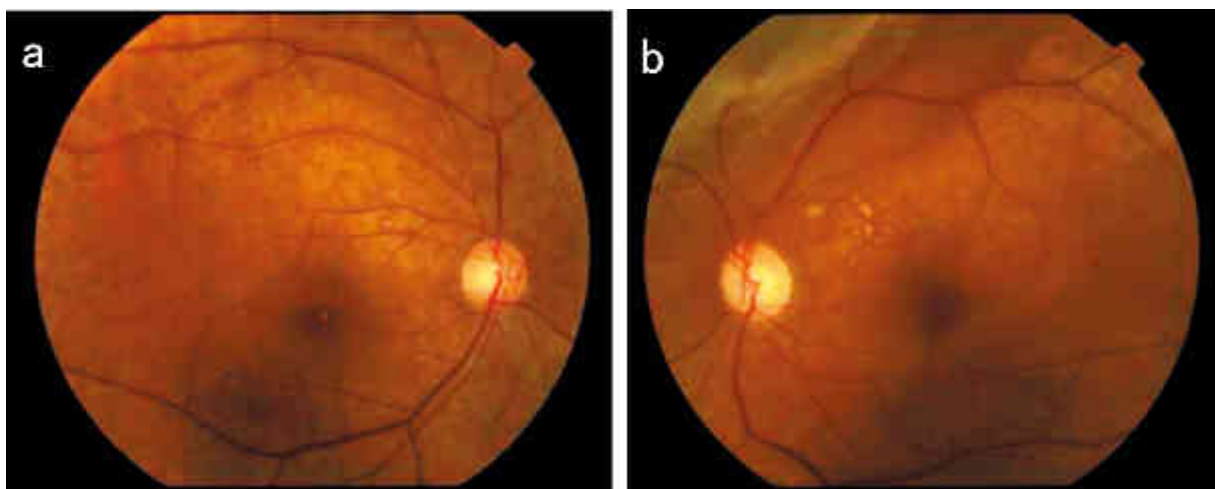


図 1 初診時眼底写真(a : 右眼, b : 左眼)。
右眼底全体と左眼底の網膜非剥離部に金箔様反射を認めた。

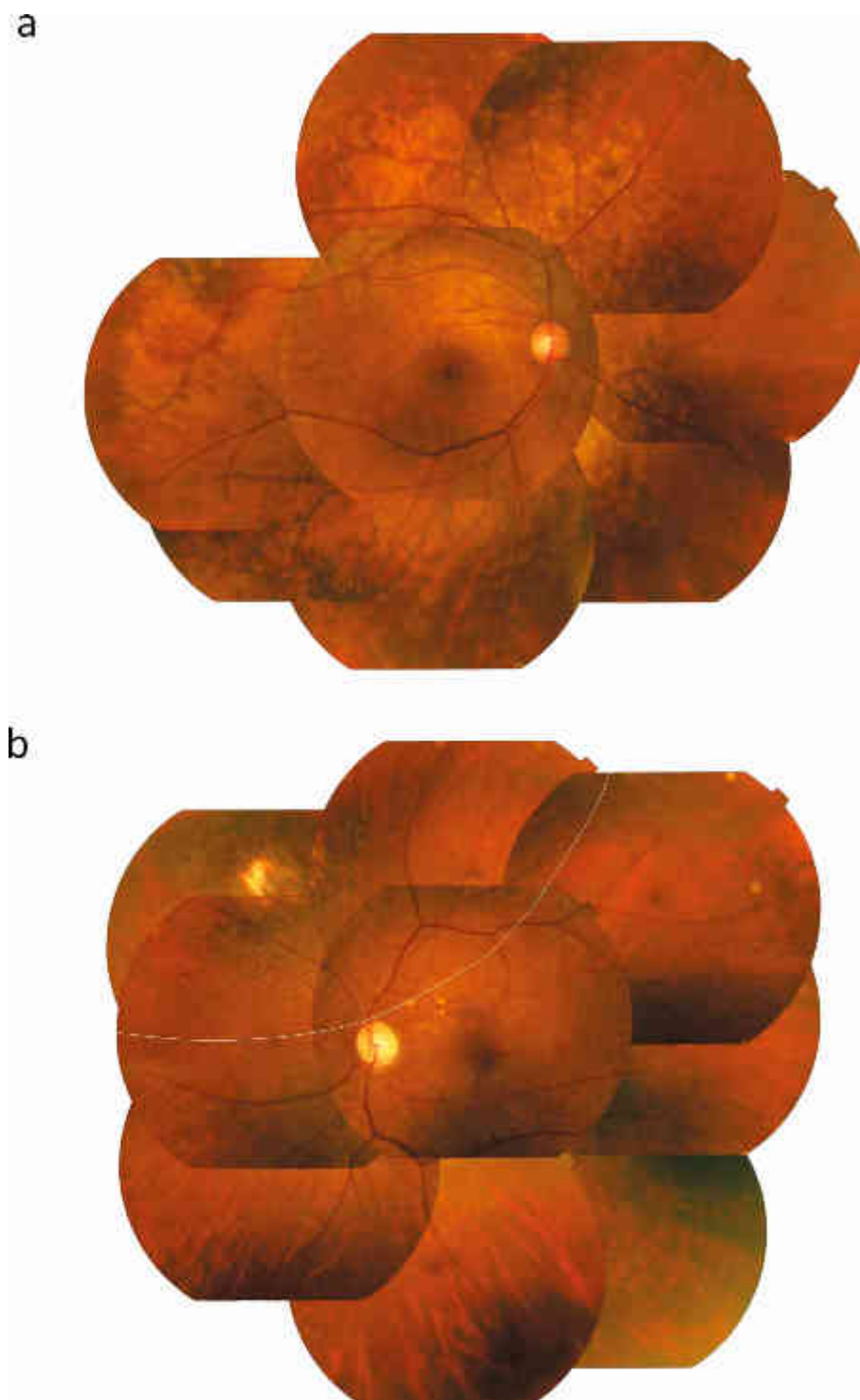


図 2 初回術後の眼底写真(a: 右眼, b: 左眼).
術眼網膜全体において金箔様反射は消失した. b の白線は 1 回目の網膜剥離範囲の境界を示す.

以上より本症例を小口病と診断した.

術後 1 か月半で新規裂孔による 2 象限の再剥離(黄斑剥離を伴う)を認めたため, 再度左眼の PPV, 新規裂孔周辺への網膜光凝固追加, SF₆ガス充填を行った. 以後再剥離は認めなかった. 2 回目の術後左眼の最高視力は 0.09(0.3×-3.5 D)であった. 術後 6 か月後時点で金箔様反射の消失は引き続き観察されたが, 術後 2 年の時点

で眼底の一部で金箔様反射の回復がみられた(図 5). 金箔様反射の出現・消退に伴い, 視力および夜盲症の自覚に変化は生じなかった.

術後 2 年の時点でスペクトラルドメイン光干渉断層計(SD-OCT; Spectralis HRA + OCT, Heidelberg Engineering)にて計測を行った(図 6). 画像はいずれも 60 回~100 回の走査結果を加算平均したものである. 両眼とも

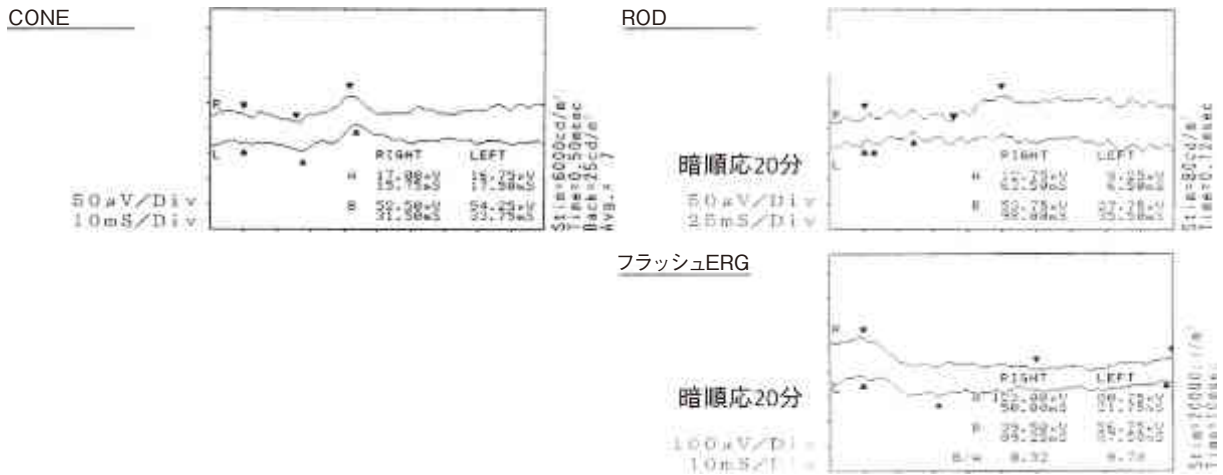


図 3 全視野網膜電図(ERG) (LE-3000, TOMÉY).

測定条件は国際臨床視覚電気生理学会のプロトコル²²⁾に基づく。桿体反応の消失，最大反応における陰性 b 波を認める。桿体反応，最大反応は 1 回目の術後に計測。錐体反応は術後 2 年目の再検によるもの。

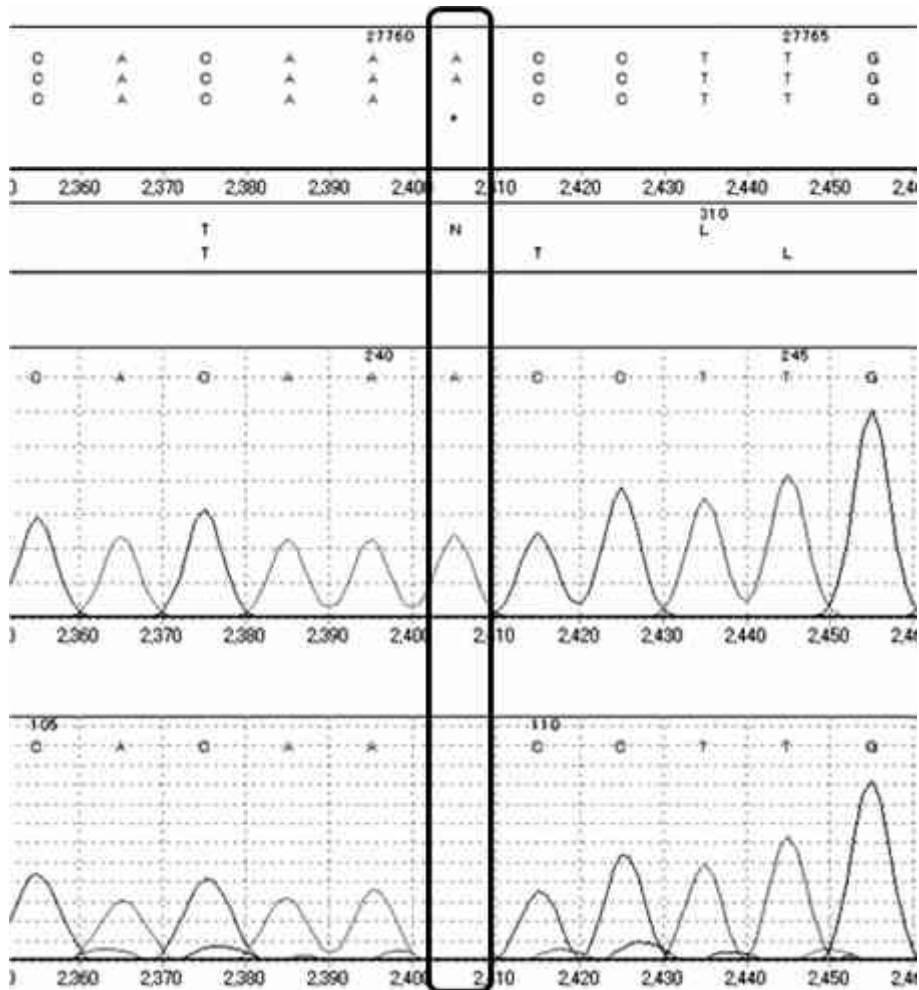


図 4 S-antigen (SAG) 遺伝子エクソン 11 の塩基配列。

上：正常型。下：本症例。1 塩基欠失変異を認めた。

に視細胞内節外節接合部(inner segment/outer segment line : IS/OS)と網膜色素上皮層(retinal pigment epithelium : RPE)の間に高反射域を部分的に認めた。特に左眼

においては、金箔様反射の回復をみた部位によく一致して高反射域がみられた。橋本，岸による報告では、31 歳の小口病症例において金箔様反射の存在する範囲では視

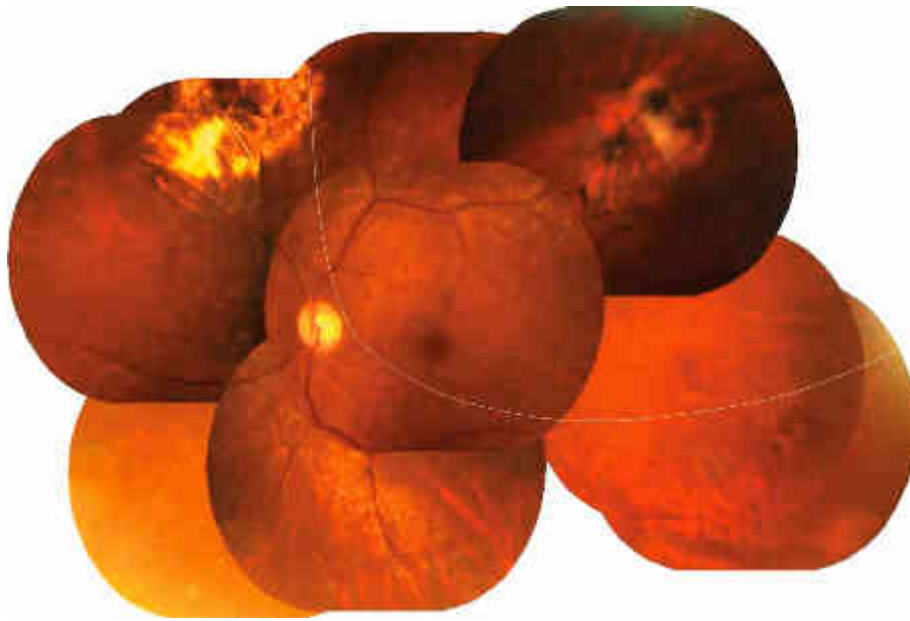


図 5 2 回目の硝子体手術から 2 年後の左眼底写真。
一部網膜に金箔様反射の回復がみられた。図の白線は 2 回目の網膜剥離範囲の境界を示す。

細胞外節の短縮および一部では外顆粒層の菲薄化があり、IS/OS と RPE が OCT 画像上分離不可能であるとされている⁵⁾が、本症例では網膜剥離を免れた範囲では網膜外層の厚みは保たれており、また IS/OS と RPE の間は画像上わずかに間隙があり分離可能であった。

Ⅲ 考 按

金箔様反射および水尾—中村現象は小口病だけでなく X 染色体若年網膜分離症、錐体ジストロフィ、X 染色体劣性網膜色素変性症保因者にもみられることがある⁶⁾⁷⁾。これらの疾患は小口病と臨床像や原因遺伝子変異が異なり、金箔様反射がみられる網膜部位や、反射の出現頻度にも疾患によって差があるとされているが、金箔様反射の成因についてはこれらの疾患の間で共通する生理学的機構が関係している可能性がある。

X 染色体若年網膜分離症の症例に対し、硝子体出血の治療のため中心部硝子体切除を行った場合には金箔様反射は残存したが、再手術時に周辺部硝子体廓清と後部硝子体剥離作製を行った後に反射消失をみたとの報告がある⁸⁾。本症例でも金箔様反射の消失に硝子体切除が影響している可能性が高いと考えられる。

金箔様反射および水尾—中村現象について、現在までに病理組織学的もしくは電気生理学的見地から諸報が示されているが、合意は得られていない。小口病患者の剖検例から、視細胞層と網膜色素上皮層の間にリポフスチンを含む特殊な層が存在するとの報告⁹⁾¹⁰⁾、神経線維層に色素顆粒がみられるとする報告¹⁰⁾があるが、順応条件により変化する現象を説明するには矛盾があると思われる。網膜色素上皮層の障害部位では金箔様反射が消失し

たことから、網膜色素上皮の関与を示唆する報告もある¹¹⁾。網膜色素上皮の機能を反映する眼球電図については、正常であるとの報告¹²⁾と異常を示すとの報告¹³⁾がある。Carr らは小口病においてロドプシン機能は正常であるとし、病態の首座は双極細胞以降にあるとした¹²⁾が、後に報告された原因遺伝子変異がロドプシンの光化学反応に関係するものであった²⁾³⁾ため否定された。小口病ではアレスチン²⁾およびロドプシンキナーゼ³⁾の機能不全が生じており、光刺激により活性化したロドプシンが不活性化されることなく滞留すると考えられ、その貯留した活性化ロドプシンが金箔様反射の正体であるとする説⁵⁾もある。

de Jong, Zrenner らはネコおよびサル網膜にカリウムイオンを多量に含む溶液をかけると金箔様反射に似た色調が出現するという観察から、金箔様反射の原因は網膜内の細胞外カリウム濃度の上昇と関係していると推測した⁷⁾。網膜外層の光反応に伴って細胞外カリウムイオン濃度が上昇することが知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。特に小口病では SAG 遺伝子異常によりアレスチンの機能不全が生じており、ロドプシンの光化学反応においてトランスデューシンおよび cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 特異的なホスホジエステラーゼの活性化が遷延化すると考えられる²⁾。その結果 cGMP 濃度が減少し、cGMP 作動性の陽イオンチャネルは閉鎖したままとなり、視細胞内へのナトリウム、カリウム、カルシウムなどの陽イオンの流入が遮断され¹⁶⁾、細胞外カリウム濃度上昇が生じるとも推測できる。

過剰なカリウムイオンを網膜から硝子体腔に放出するにあたり Müller 細胞が作用している¹³⁾¹⁴⁾ため、小口病や

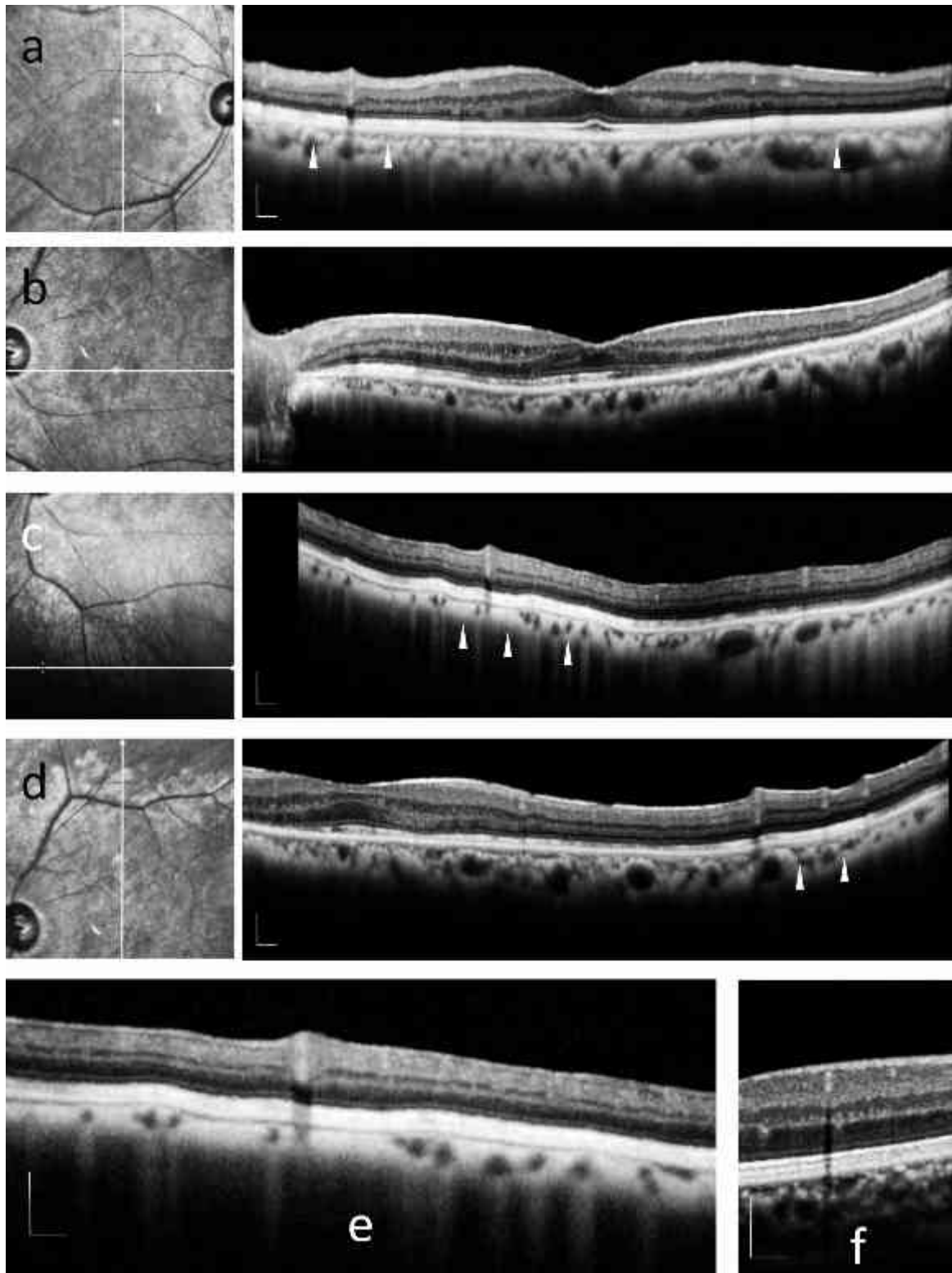


図 6 2 回目の硝子体手術から 2 年後のスペクトルドメイン光干渉断層計 (SD-OCT) 画像 (a : 右眼, b, c, d, e : 左眼) および同一条件で撮影した健常者の画像 (f). 視細胞内節外節接合部 (IS/OS) と網膜色素上皮層 (RPE) の間に高反射域を認めた (矢頭). 特に左眼においては, 金箔様反射の回復をみた部位によく一致して高反射域がみられた. b (左眼黄斑部) では視細胞層の著明な菲薄化を認め, 2 回目の網膜剥離 (黄斑剥離を伴う) の影響と考えられた. c (左眼黄斑外) は 2 回の網膜剥離のいずれからも免れた部位であり, 網膜外層の厚みは保たれている. f (健常人) では IS/OS, および RPE に加え, その中間にあるいわゆる「第三のライン」²³⁾ まで分離可能である. e (左眼黄斑外, c の拡大) では IS/OS と RPE の間にある高反射域によりこれらの分離が困難になっている. スケールバーは縦横とも 200 μm .

X 染色体若年網膜分離症を含む上記疾患で Müller 細胞の機能低下によって、網膜内のカリウム濃度が上昇しているとの説がある⁶⁾⁷⁾。ただし、X 染色体若年網膜分離症では網膜厚の増大に伴い Müller 細胞が形態的¹⁷⁾および機能的¹⁸⁾異常を示すとの報告があるが、小口病で同様の報告はない。

本症例では術前に後極部に限局した後部硝子体剝離を認め、硝子体手術時には赤道部から最周辺部網膜にかけて後部硝子体剝離を作製している。意図的な内境界膜剝離は行っていないが、強固な硝子体癒着により後部硝子体剝離作製のための操作に苦慮したため、同時に内境界膜も一部損傷している可能性がある。内境界膜は Müller 細胞の基底膜であるため、術後何らかの Müller 細胞機能変化が生じると考えられる。加えて内境界膜のバリアが術中物理的に一部破壊されたことにより、細胞外カリウムイオンが容易に硝子体腔に放出されるようになり、網膜外層での過剰なカリウムイオン貯留が解消されることで、金箔様反射が消失したと我々は考えた。

本症例では術後記録した左右眼の ERG 波形に大きな差は観察されなかった(図 3)。Müller 細胞により硝子体腔へと排出されるカリウムの流れは、かつて ERG の b 波の成因であるとされていた¹⁹⁾が、Müller 細胞のカリウムイオンチャネルのノックアウトマウスにて正常 b 波が観察され²⁰⁾、現在では否定的となっている。また明順応下で記録した ERG と、水尾—中村現象にて金箔様反射が消失した状態で計測した ERG の波形とは明らかな差がないと報告されている¹²⁾。小口病において予想されるカリウム動態の変化は、日常臨床で用いられる方法で記録された全視野 ERG には反映されない変化であると考えられる。

術後 2 年の時点で一部の金箔様反射が回復した機序については、網膜内カリウム濃度を変化させるような何らかの術後変化が緩徐に生じたとも考えられるが、眼底所見および SD-OCT 画像では、金箔様反射の再出現した部分において、例えば黄斑上膜のように、カリウムのバリアとなりうる構造物の形成は観測されなかった(図 6)。内境界膜の評価は OCT では困難であるが、内境界膜を実験的に剝離した後の網膜硝子体界面の構造を電子顕微鏡で観察した報告²¹⁾によると、約 12 か月かけて徐々に Müller 細胞の足突起が再形成されたとのことであり、より微細な構造での変化が生じている可能性がある。

術後 2 年目の時点での SD-OCT 画像で認められた高反射域は、金箔様反射の本態を捉えているかどうかは不明であるが、高反射域が視細胞外節近辺に限局して観察されたことから、小口病の病態と関連する何らかの変化を反映していると予想される。

小口病眼底における金箔様反射および水尾—中村現象には、原因遺伝子変異の性質からも視細胞外節の機能異常が関与していると考えられるが、本症例でみられたよ

うに網膜硝子体界面の変化が眼底所見に影響することは興味深い知見であり、その病態理解にはさらなる研究が必要と考えられる。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 小口忠太：夜盲症ノ一種ニ就テ。日眼会誌 11：123—134, 1907.
- 2) Fuchs S, Nakazawa M, Maw M, Tamai M, Oguchi Y, Gal A : A homozygous 1-base deletion in the arrestin gene is a frequent cause of Oguchi's disease in Japanese. *Nat Genet* 10 : 360—362, 1995.
- 3) Yamamoto S, Sippel KC, Berson EL, Dryja TP : Defects in the rhodopsin kinase gene in the Oguchi form of stationary night blindness. *Nat Genet* 15 : 175—178, 1997.
- 4) 水尾源太郎：小口氏病ノ本態併ニ暗處調應機能ニ関スル一新知見ニ就テ。日眼会誌 17 : 1148—1150, 1913.
- 5) Hashimoto H, Kishi S : Shortning of the rod outer segment in Oguchi disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247 : 1561—1563, 2009.
- 6) Noble KG, Margolis S, Carr RE : The Golden tapetal sheen reflex in retinal disease. *Am J Ophthalmol* 107 : 211—217, 1989.
- 7) de Jong P, Zrenner E, van Meel GJ, Keunen EE, van Norren D : Mizuo phenomenon in X-linked retinoschisis. Pathogenesis of the Mizuo phenomenon. *Arch Ophthalmol* 109 : 1104—1108, 1991.
- 8) Miyake Y, Terasaki H : Golden tapetal-like fundus reflex and posterior hyaroid in a patient with X-linked juvenile retinoschisis. *Retina* 19 : 84—86, 1999.
- 9) 桑原安治, 石原和子, 秋谷 忍 : 小口氏病患者の剖検例に就て。日眼会誌 67 : 1323—1351, 1963.
- 10) Yamanaka M : Histologic study of Oguchi's disease. Its relationship to pigmentary degeneration of the retina. *Am J Ophthalmol* 68 : 19—26, 1969.
- 11) 林 孝彰, 竹内智一, 月花 環, 神前賢一, 常岡寛 : 63 歳時に輪状暗点を契機に診断され SAG 遺伝子変異(1147delA)が認められた小口病。臨眼 63 : 315—321, 2009.
- 12) Carr RE, Ripps H : Rhodopsin kinetics and rod adaptation in Oguchi's disease. *Invest Ophthalmol* 6 : 426—436, 1967.
- 13) Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A : Electrophysiological findings in patients with Oguchi's disease. *Jpn J Ophthalmol* 40 : 511—519, 1996.
- 14) Karwoski CJ, Proenza LM : Relationship between Müller cell responses, a local transretinal potential and potassium flux. *J Neurophysiol* 40 : 244—259,

- 1977.
- 15) **Newman EA** : Regional specialization of retinal glial cell membrane. *Nature* 309 : 155—157, 1984.
- 16) **Fesenko K, Kolesnikov S, Lyubarsky A** : Induction by cyclic GMP of cationic conductances in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 313 : 310—313, 1985.
- 17) **Yanoff M, Rahn EK, Zimmerman LE** : Histopathology of juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 79 : 49—53, 1968.
- 18) **Reichenbach A** : Glial K^+ permeability and CNS K^+ clearance by diffusion and spatial buffering. *Ann NY Acad Sci* 633 : 272—286, 1991.
- 19) **Neuman EA, Odette LL** : Model of electroretinogram b-wave generation : a test of the K^+ hypothesis. *J Neurophysiol* 51 : 164—182, 1984.
- 20) **Kofuji P, Ceelen P, Zahs KR, Surbeck LW, Lester HA, Newman EA** : Genetic inactivation of an inwardly rectifying potassium channel (Kir 4.1 subunit) in mice : phenotypic impact in retina. *J Neurosci* 20 : 5733—5740, 2000.
- 21) **Nakamura T, Murata T, Hisatomi T, Enaida H, Sassa Y, Ueno A, et al** : Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res* 27 : 395—399, 2003.
- 22) **Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M, et al** : ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol* 118 : 69—77, 2009.
- 23) **Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Fujimoto JG, et al** : Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 1571—1579, 2008.
-