

## Bietti のクリスタリン網膜症

高松 弘子, 湯沢美都子, 川村 昭之, 松井 瑞夫

日本大学医学部眼科学教室

### 要 約

以前筆者らはクリスタリン網膜症の4症例について報告し, 本症をI期: 後極部に色素上皮の萎縮がみられる, II期: 拡大した色素上皮の萎縮巣の中に脈絡膜毛細管板萎縮病巣が出現する, III期: 色素上皮と脈絡膜毛細管板の瀰漫性の萎縮が目立つ病期に分類した. 今回は前回の報告例2例を含む4例について経過観察し, 本症の臨床的特徴を再検討した. えられた結果は次の通りである. 1) 筆者らの分類は臨床的に有用であることが確認できた. II期からIII期への移行期には後極部と周辺部の色素上皮の萎縮病巣が拡大癒合することが確認された. 2) ERGと色覚の異常は病巣内の視細胞の二次的な機能異常に相関すると考えられた. (日眼会誌 96: 251-258, 1992)

キーワード: Bietti のクリスタリン網膜症, 病期分類, ERG, EOG, 色覚

## Bietti's Crystalline Retinopathy

Hiroko Takamatsu, Mitsuko Yuzawa, Akiyuki Kawamura  
and Mizuo Matsui

*Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine*

### Abstract

The authors previously reported four cases with crystalline retinopathy and suggested that it be classified into three stages: 1) retinal pigment epithelium (RPE) atrophy in the posterior pole, 2) choriocapillaris atrophy appearing in the enlarged areas of RPE atrophy, and 3) prominent diffuse atrophy of both the RPE and choriocapillaris. We followed up 4 cases, including 2 cases which were previously been reported, and have now evaluated the clinical features of this disease. The results indicated that the above classification was clinically useful. Enlargement of the RPE atrophy from stage 2 to 3 was due to enlargement and confluence of the RPE atrophy between the posterior pole and the periphery. In addition, disturbances in ERG and color vision were thought to correlate with secondary dysfunction at the level of the photoreceptor cell layer within the diseased lesions. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 251-258, 1992)

Key words: Bietti's crystalline retinopathy, Stage classification, ERG, EOG, Color vision

別刷請求先: 101 千代田区神田駿河台1-8-13 日本大学駿河台病院眼科 高松 弘子  
(平成3年4月12日受付, 平成3年5月23日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroko Takamatsu, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University, School of Medicine.

1-8-13, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku 101, Japan

(Received April 12, 1991 and accepted in revised form May 23, 1991)

## I 緒 言

1937年に Bietti<sup>1)</sup>が最初に報告した「Biettiのクリスタリン網膜症」は光輝性小斑を網膜内および角膜辺縁部に伴う常染色体劣性遺伝性疾患と考えられてきた。しかし、その後、角膜沈着のみられない例や<sup>2)</sup>、遺伝性を証明できない例も<sup>3)</sup>報告されている。本症の眼底所見について筆者ら<sup>4)</sup>はI期：後極部に色素上皮の萎縮病巣がみられる時期，II期：色素上皮の萎縮病巣内に色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮のみられる時期，III期：眼底全体に色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮がみられる時期の3期に分類する方法を報告した。また、矢ヶ崎ら<sup>5)</sup>は筆者らの分類のII期を、検眼鏡的に脈絡膜毛

細管板萎縮が明かでない時期と明かな時期に細分し、電気生理学的検討結果を加味し、4期における分類法を提唱している。

今回、筆者らは長期経過観察をおこなうことのできた2例を含む4症例について再検討し、本症の臨床所見について若干の知見をえたので報告する。

## II 対象および方法

4症例はいずれも女性で、初診時年齢は症例1 35歳、症例2 60歳、症例3 52歳、症例4 58歳、平均51歳である。経過観察期間は症例1 16カ月、症例2 36カ月、症例3 108カ月、症例4 90カ月、平均62.5カ月である。これらの症例の初診時の眼底所見

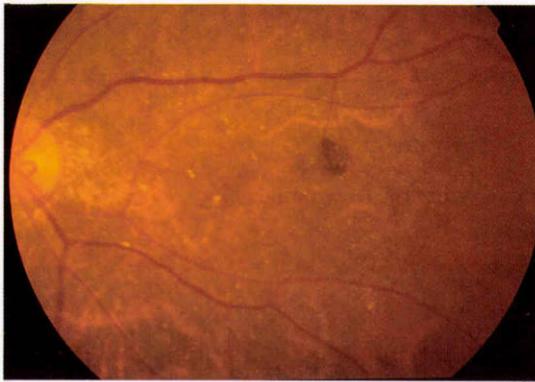


図1a 症例2の左眼眼底写真。

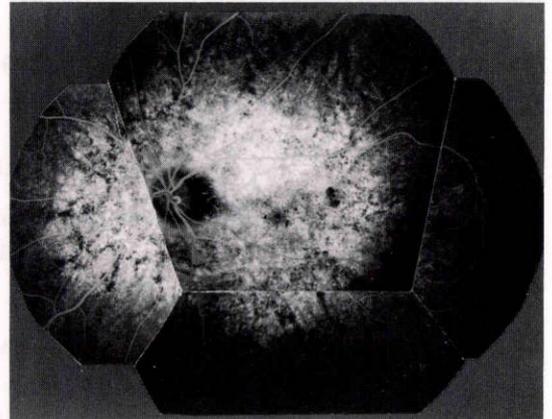


図1b 症例2の左眼蛍光眼底造影写真。



図2a 症例1の右眼眼底写真。

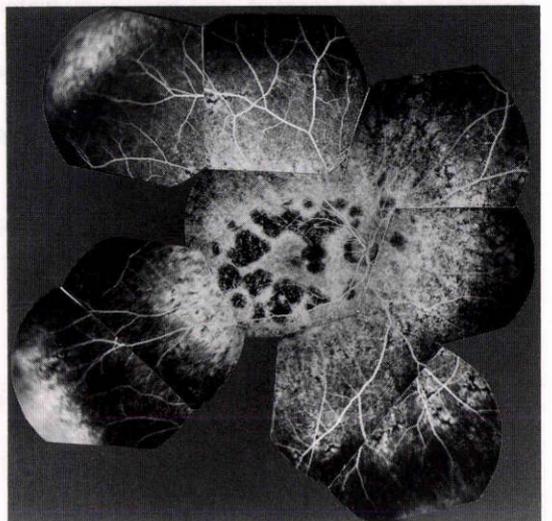


図2b 症例1の右眼蛍光眼底造影写真。

を筆者らの分類にしたがい分類し、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、蛍光眼底造影検査、ERG 検査、EOG 検査、色覚検査、視野検査をおこない経過観察し、それらの推移について検討し、その結果を表1に示した。

### III 結 果

症例1, 2, 3の両眼眼底はII期、症例4の両眼眼底はIII期に分類できた。すなわち、症例1, 2, 3では黄斑部耳側から上下耳側網膜血管の外側から乳頭鼻側におよび色素上皮の萎縮病巣が認められ、その中に島状、地図状に色素上皮脈絡膜毛細管板の萎縮病巣がみられた。また、症例2の右眼では中心窩にも色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮が認められた。沈着結晶はい

ずれの例でも光輝性で主に網膜深層に存在し、色素上皮の萎縮のみられる部に多数認められ、色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮部では少ない印象を受けた(図1a, 2a)。また、色素上皮の萎縮病巣の近縁部には網状顆粒状の色素沈着が認められた。色素上皮の萎縮病変の範囲は症例2がやや狭く、色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮病巣の範囲も症例2の左眼が最も狭く、乳頭周囲のみに局限していた(図1b)。色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮病巣の範囲が最も広がったのは症例1の右眼で(図2b)上耳側血管の外側から下耳側血管にそった範囲にまで、地図状、島状の病巣が散在していた。

初診時にIII期に分類した症例4では両眼眼底とも全体的に色素上皮と脈絡膜毛細管板萎縮が高度で、脈絡

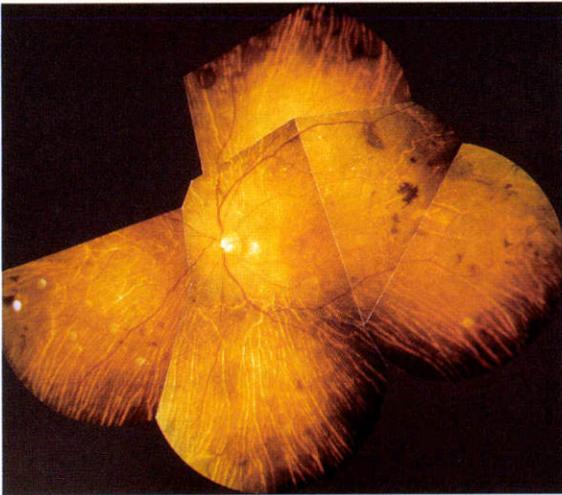


図3a 症例4の左眼眼底写真。

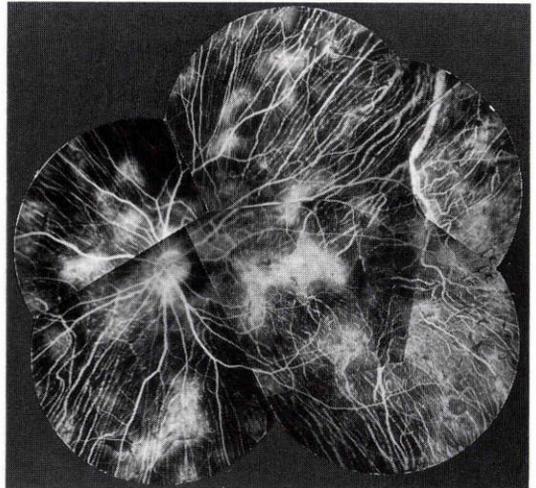


図3b 症例4の左眼蛍光眼底造影写真。

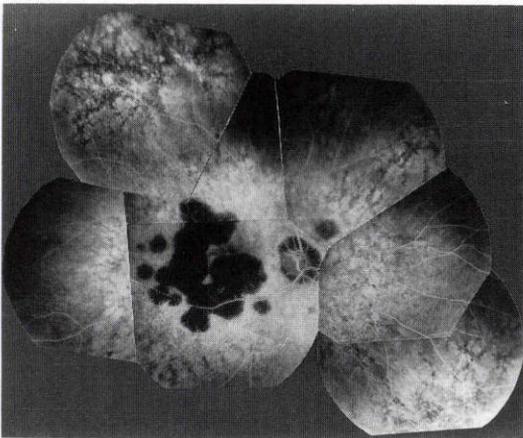


図4 症例3の右眼蛍光眼底造影写真。

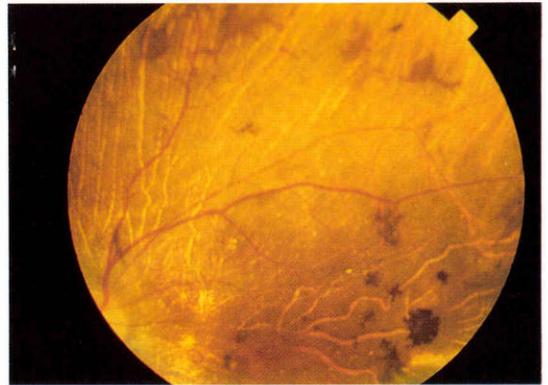


図5 症例4の左眼眼底写真(初診8年後)。

膜中大血管がよく透視され、その一部は白色硬化しているように見えた。沈着結晶は後極部に多く、中間周辺部には網膜血管にからみつく、あるいは骨小体様の黒色の色素沈着が認められた(図3a)。蛍光眼底造影では色素上皮脈絡膜毛細管板が保たれていることを示す島状の過蛍光が両眼中心窩領域および後極部に散在性にみられた(図3b)。

経過観察期間中にII期の3例ではいずれも色素上皮の萎縮病巣の拡大とその中の色素上皮脈絡膜毛細管板

萎縮病巣の拡大を認めたが、III期になったものはなかった。ただし症例3では赤道部付近に色素沈着を伴う島状の色素上皮の萎縮病巣が散在し、その一部は後極部の色素上皮の萎縮病巣に連なっていた(図4)。III期の症例4では8年後には色素上皮脈絡膜毛細管板の保たれていた部はさらに減少し、脈絡膜中大血管は一部間引きが進み、残存している中大血管は細くなり、検眼鏡的には白色コード状として認められるものが増加した(図5)。

表1 症例のまとめ

	症例 1		症例 2		症例 3		症例 4	
年齢	35		60		52		58	
性別	女性		女性		女性		女性	
病期	II		II		II		III	
視力	R=1.0 L=1.0	R=0.9 L=1.0	R=0.4 L=1.2	R=0.2 L=0.5	R=1.2 L=1.0	R=1.2 L=0.9	R=0.3 L=0.9	R=0.3 L=0.9
視野	傍中心暗点	不変	傍中心暗点	不変	正常	傍中心暗点	視野欠損	拡大著明
角膜	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	クリスタリン沈着
眼底	白斑 RPE atrophy	白斑増加 →拡大	白斑 RPE atrophy	白斑増加 →拡大	白斑 RPE atrophy	白斑増加 →拡大	白斑 RPE atrophy	白斑減少 →拡大
蛍光眼底 造影	chorio- capillaris atrophy	→拡大	chorio- capillaris atrophy	→拡大	chorio- capillaris atrophy	→著しい 拡大	chorio- capillaris atrophy	→拡大 脈絡膜の 中大血管 消失
暗順応 最終閾値	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	不変	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	不変	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	不変	flat	不変
色覚		不変	100 hue [ 254 132	不変	100 hue [ 268 304	100 hue [ 524 536	100 hue [ 220	100 hue [ 448 412
	NCT [ 8 6		NCT [ 4 4		NCT [ 2 2	NCT [ 18 24		極性なし
B-Y						B-Y		
ERG	b <sub>s</sub> b <sub>p</sub> の振幅 低下	不変	normal	右眼の b <sub>p</sub> = sub- normal	b <sub>s</sub> =normal b <sub>p</sub> =sub- normal	b <sub>s</sub> b <sub>p</sub> の振幅 低下	b <sub>s</sub> b <sub>p</sub> とも flat	不変
EOG	1.8	1.8		1.8	1.5	1.5	1.2	1.0
L/D	1.8	1.8		1.9	1.7	1.5	1.1	1.0
遺伝	なし		なし		なし		なし	
血中 アミノ酸	タウリン わずかに高値		タウリン わずかに高値		タウリン オルニチン高値		オルニチン わずかに高値	
経過	16カ月		3年		9年		8年	

角膜沈着物

症例1～3では初診時および経過観察中に角膜異常を認めなかった。症例4では両眼角膜表層に光輝性を有する微細沈着物がみとめられた。

眼科的検査結果

1. 視力

II期の初診時視力は6眼中5眼は1.0以上であり、中心窩領域に色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮のみられた症例2の右眼では0.4であった。経過観察後に2段階以上視力の悪化したのは症例2のみであった。III期の症例4では初診時矯正視力は右眼0.3、左眼0.9で、8年後でも不変であった。

2. 視野

Goldmann 視野検査では初診時、症例1、2では傍中心暗点がみられ、経過観察中に変化はみられなかった(図6、7)。初診時両眼とも正常であった症例3(図

8)では9年後傍中心暗点を生じた。症例4では初診時すでに高度の視野欠損がみられたが、8年後にはさらに進行し、下方に弧状に、その他の部には島状に視野が残るのみになった(図9)。

3. 色覚

初診時 F-M new color test (NCT)で error score は症例1では右眼8、左眼6、症例2では両眼とも4、症例3では両眼とも2の、青-黄異常を示した。F-M 100-hue testでは total error score は症例2の右眼254、左眼132、症例3の右眼268、左眼304でいずれも tritan 型であった。

色覚異常の程度は症例1、2では経過中不変であったが、症例3では NCT で右眼18、左眼24、100-hue test で右眼524、左眼536になり、色覚異常が進行した。症例4では100-hue test で初診時 total error score は右眼220、左眼170で tritan 型であり、8年後

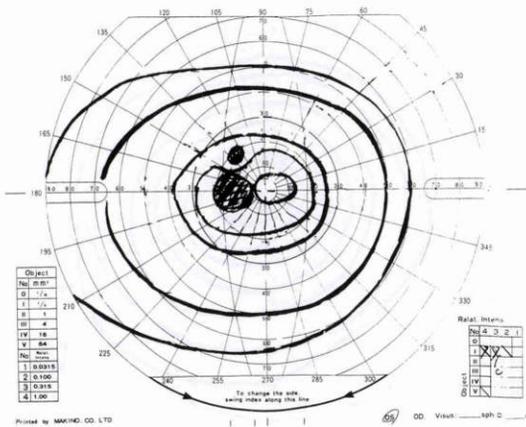


図6a 症例1の左眼視野。

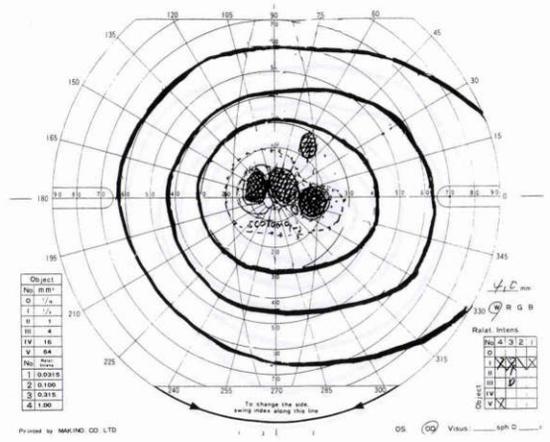


図6b 症例1の右眼視野。

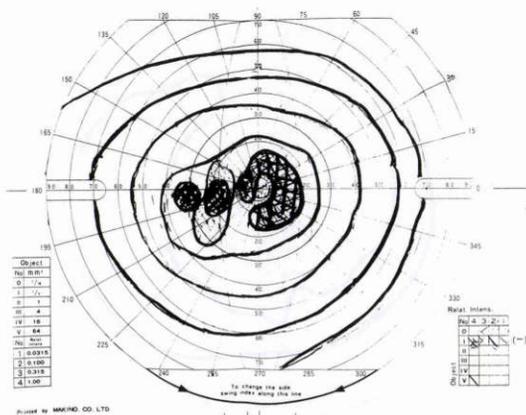


図7a 症例2の左眼視野。

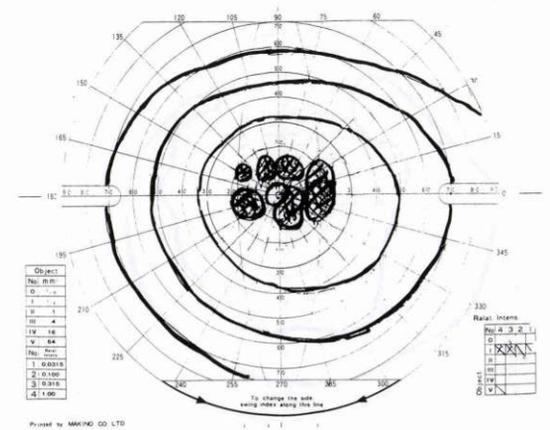


図7b 症例2の右眼視野。

では右眼 448, 左眼 412であった。

4. ERG

初診時, 症例2では scotopic および photopic ERG は正常であった。症例3では scotopic b波が正常, photopic b波が subnormal, 症例1では photopic b波は subnormal であった。経過観察後, 症例3では photopic b波, scotopic b波とも減弱がすすみ, 症例2では右眼の photopic b波が subnormal になった。症例4では初診時より scotopic および photopic ERG は平坦型を示した。

5. EOG

L/D比は症例1~3では1.9~1.5で経過中に変化を認めなかった。症例4ではL/D比は初診時すでに右眼1.2, 左眼1.1で, 8年後には両眼1.0になった。

6. 全身検査結果と遺伝

1) 血中アミノ酸分析および血液一般検査

症例1ではタウリンが84.4 mg/dl (正常値42~77) 症例2ではタウリンが90.1 mg/dl とわずかに高値を示した。症例3ではタウリン99.2 ml/dl で, オルニチンが171.3 mg/dl (正常値40~100) と高値を示し, 症例4ではオルニチンが102.9 mg/dl とわずかに高値を示した。その他の血中アミノ酸値, および血液所見に異常は認められなかった。

2) 遺伝

症例3の両親が沖縄の同じ部落の出身者である以外, 他の症例には血族結婚はなく, 家族内での複数発症例はない。

IV 考 按

Biettiのクリスタリン網膜症は, すでに70症例をこえる症例報告が行われている<sup>1)~3)5)</sup>。1986年, 筆者らも本症の4例について報告し, 本症は後極部の色素上皮

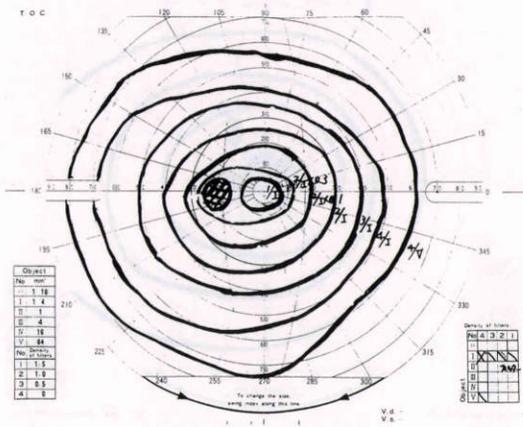


図8a 症例3の左眼視野。

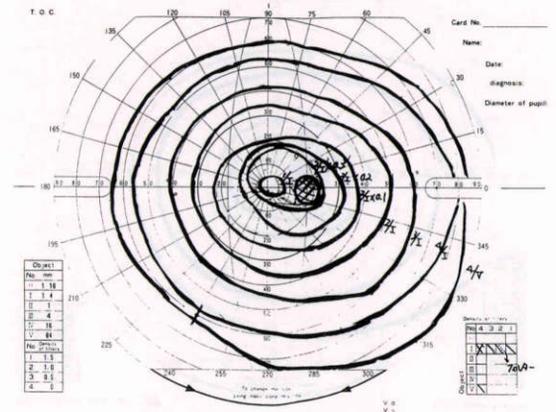


図8b 症例3の右眼視野。

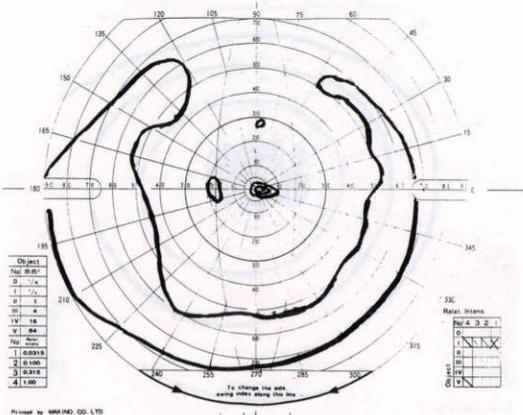


図9a 症例4の左眼視野。

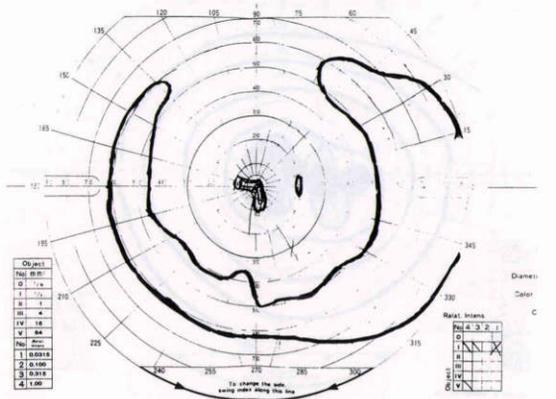


図9b 症例4の右眼視野。

脈絡膜毛細管板萎縮を主要所見とし、進行例では全眼底にそれらの所見が認められるジストロフィであること、病巣内にみられる沈着結晶は色素上皮脈絡膜毛細管板のバリアとしての機能異常にもとづくものであると考えられること、角膜沈着結晶は眼底所見が進行した時期に認められる所見である可能性があることを指摘し、眼底所見を3期に分類した<sup>4)</sup>。その後、眼底所見を4期に分類するとする報告<sup>5)</sup>、角膜沈着結晶の生検結果の報告がなされ<sup>10)</sup>、本症の臨床概念は確立されつつある。そこで筆者らは前回報告した2例を含む4例について経過観察を行い、本症の臨床的概念を整理してみた。

### 1. 病期分類について

前報で作成した本症を3期に分ける分類法は、4例の症例とそれまでの報告例の眼底および蛍光眼底造影所見にもとづいてなされたものであり、症例の経過観察を行い、これを確認する必要がある。今回の症例では初診時I期のものではなく、II期への進行を確認できなかった。初診時II期であった症例1, 2, 3では色素上皮の萎縮病巣内の色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮は16カ月～9年の経過で進行拡大していることが確認された。また、9年経過した症例3では赤道部の色素上皮に萎縮病巣が出現し、一部は後極部の萎縮病巣につらなっていた。このことはII期からIII期への移行は後極部の色素上皮の萎縮病巣が拡大し赤道部に達するのではなく、赤道部に出現した萎縮病巣が拡大し、拡大してきた後極部の萎縮病巣と連なるものと推定できた。

III期の症例4の8年にわたる経過観察の結果、本症では末期には色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮に加え、脈絡膜中大血管の間引きや狭細が認められ、全脈絡膜萎縮症様になることが確認された。

### 2. 視機能検査について

視力はII期でも1.0以上を示すものがほとんどで、藤原ら<sup>9)</sup>の報告と同様、色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮病巣が中心窩を含んでいる場合のみ低下することが示された。

色覚はII期の症例ではNCTで初診時error scoreは2～8の間で、いずれも青一黄異常を示し、後極部の色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮病巣の範囲の広いものほど色覚異常の高度である印象を受けた。一方、中心窩領域が保たれていた症例4の初診時の100-hue testの結果はII期の症例2, 3と同程度であった。また、色覚障害は長期観察を行えた症例3, 4では悪化していた。暗順応はII期より第2次暗順応の閾値の上昇を

認めた。ERGではII期の3例のうち、色素上皮の萎縮病巣が他よりやや狭い症例2ではscotopic b波 photopic b波とも正常、他はやや振幅の低下がみられ、経過観察中にはそれらの振幅は低下した。III期では消失型であった。EOGはII期で準正常、III期では平坦型であった。

今回の観察結果ではII期の3例では視力、色覚、photopic b波で示される錐体系機能はよく保たれて、色素上皮脈絡膜萎縮病変の拡大にともない悪化したことを示しており、色素上皮脈絡膜毛細管板の萎縮にもとづく二次的な錐体機能異常であり、それらの病巣の拡大に関係していることを示していると考えた。

杆体機能異常はscotopic b波と暗順応の最終閾値によって示される。しかし、scotopic b波は全網膜の杆体を刺激してえられる他覚的な反応であるのに対し、暗順応は中心窩上方15°の杆体機能を知るための自覚的検査法である。今回の結果ではII期の3例とも中～高度の暗順応障害を示したにもかかわらず、scotopic b波は保たれていた。これらは中心窩の上方15°はいずれの例でも色素上皮の萎縮病巣の範囲内であり、色素上皮の萎縮病巣の外側では杆体機能は保たれていることを示しており、杆体機能異常も色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮にもとづく二次的なものであると推察された。

以上をまとめると、本症は後極部の色素上皮を初発病変とし、色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮を本態とし、進行すると眼底全体に広がり、脈絡膜中大血管萎縮を伴うようになるジストロフィで、病変の進行にともない錐体や杆体の機能異常を伴うものであると規定できると思う。従って、錐体、あるいは杆体を初発および主要病変の場とする錐体-杆体ジストロフィあるいは杆体-錐体ジストロフィよりはるかに視機能の予後は良好であると推察される。

### 3. 血中アミノ酸分析について

今回の4例にみられた血中アミノ酸分析の異常はタウリンあるいはオルニチンの軽度高値である。タウリン<sup>7)</sup>は2-アミノエタンスルホン酸であり、哺乳動物の全身特に網膜に高濃度に分布し、正常の視細胞の構造と機能を保持する上に不可欠であるとされている。このような性状を考えるとタウリンの軽度上昇は色素上皮脈絡膜毛細管板萎縮を本態とする本症の病因とは考えにくい。オルニチンは脳回転状網絡膜萎縮の発症に関与し、その投与によって色素上皮の変性をおこすことが示唆されている<sup>8)</sup>。また、高オルニチン血症を伴

う脳回転状網脈絡膜萎縮でも網膜内に結晶の沈着することが知られている<sup>9)</sup>。しかし、今回認められたオルニチン高値はわずかであり、しかも2例にのみみとめられており、病因とは考えにくい。

角膜生検では角膜や結膜の線維芽細胞の中に、ときに細胞外にコレステロールエステル類似の結晶が示され、細胞内には複合脂質も認められ、さらに末梢白血球中にも同様の結晶や脂質物質が認められたと報告されている<sup>10)</sup>。今後、著者らも可能であれば角膜生検をおこない、末梢白血球の脂質の解析法を考え、本症の病因を明らかにしたいと考えている。

#### 文 献

- 1) **Bietti G**: Über familiäres Vorkommen von "Retinitis punctata albescens" (verbunden mit "Dystrophia marginalis crystallinea corneae"), Glitzern des Glaskörpers und anderen degenerativen Augenveränderungen. *Klin Mbl Augenheilk* 99: 737-756, 1937.
- 2) **Grizzard WS, Deutman AF, von Nijhuis FG, et al**: Crystalline retinopathy. *Am J Ophthalmol* 86: 81-88, 1978.
- 3) **François J, de Laey JJ**: Biettische kristalline

*Fundusdystrophie*. *Klin Mbl Augenheilk* 170: 353-362, 1977.

- 4) **Yuzawa M, Matsui M, Mae Y**: Bietti's crystalline retinopathy. *Ophthalmic Paediatr Genet* 7: 9-20, 1986.
- 5) **矢ヶ崎克哉, 三宅養三**: クリスタリン網膜症, あたらしい眼科 6: 971-978, 1989.
- 6) **藤原久子, 錦織敏治, 河野通久**: クリスタリン網膜症の2例. *臨眼* 36: 301-306, 1982.
- 7) **植村恭夫, 田中靖彦, 気賀沢一輝**: 培養網膜色素上皮細胞に及ぼすオルニチン, タウリンの影響, 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和61年度研究報告書, 132-134, 1986.
- 8) **高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和夫, 他**: 網膜下新生血管と色素上皮障害の関連, 厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和63年度研究報告書, 114-117, 1988.
- 9) **Takki K**: Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinemia. *Br J Ophthalmol* 58: 3-23, 1974.
- 10) **Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, et al**: Bietti's crystalline retinopathy, a clinicopathologic correlative study. *Arch Ophthalmol* 107: 213-221, 1989.