

Schubert-Bornschein 型先天停止性夜盲の網膜組織像

山口 克宏, 山田 孝彦, 玉井 信

東北大学医学部眼科学教室

要 約

Schubert-Bornschein 型先天停止性夜盲を有する 82 歳女性の摘出眼球を組織学的に検討した。特異な網膜所見としては、網膜の層構造のうち、網膜外顆粒層および内顆粒層の間に存在する外網状層の形成が不良で、外顆粒層および内顆粒層の核が入りこんでいる像が認められ、一部外顆粒層と内顆粒層の核が連続している像も認められた。神経線維層、神経節細胞層、内網状層に明らかな異常所見は認められなかった。他に、錐体細胞の核が外境界膜を越えて内節に外方移動している像、drusen

の形成、Bruch 膜の肥厚、網膜色素上皮細胞の配列の乱れなどの網膜の加齢変化が認められた。先天停止性夜盲では、網膜電図(electroretinogram, ERG) b 波が a 波より小さい negative ERG が認められるが、本症例ではこれらの組織学的特徴が電気生理学的異常と関連している可能性があると思われた。(日眼会誌 99:440-444, 1995)

キーワード：先天停止性夜盲，網膜，外網状層，錐体

Histological Examination of the Human Retina with Congenital Stationary Night Blindness

Katsuhiko Yamaguchi, Takahiko Yamada and Makoto Tamai

Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine

Abstract

We report histological findings of the retina from an eye with congenital stationary night blindness. The case was an 82-year-old woman who showed a Schubert-Bornschein type electroretinogram, and whose eye was enucleated due to orbital invasion of paranasal malignant melanoma. The retina had a disorganized outer plexiform layer with displaced nuclei of the outer and inner nuclear layer. There was also outward displacement of the cone nuclei, formation of hyaline and serous drusen, and disor-

ganized retinal pigment epithelium as the histological changes due to aging. The histological abnormality seen in the outer nuclear layer could be responsible for the electrophysiological abnormality in this case. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:440-444, 1995)

Key words: Congenital stationary night blindness, Retina, Outer plexiform layer, Cone

I 緒 言

Schubert-Bornschein 型先天停止性夜盲 (congenital stationary night blindness, CSNB) は、先天性の暗所視機能障害を主要症状とし、網膜電図 (electroretinogram, ERG) b 波が a 波より小さい negative type を示すことを特徴とする疾患である¹⁾²⁾。近年、Miyake ら³⁾により本疾患が完全型と不完全型の 2 つに分けられることが明らかにされ、疾患に対する理解が深まりつつある。しかし、CSNB の網膜を組織学的に検討した報告は極めてまれである。今回、我々は CSNB と思われる患者の網

膜を組織学的に検討し、興味深い知見を得たので報告する。

II 症 例

症 例：82 歳，女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：第二次世界大戦時の不幸により、生存する血縁者がなく、正確な家系調査は不可能であった。

現病歴：初診時の問診では、青年期以前から暗所で物が見えにくいことを自覚していた。数年前から特に右眼の視力低下を自覚したが、放置していた。2 か月前から

別刷請求先：980-77 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部眼科学教室 山口 克宏

(平成 6 年 7 月 11 日受付，平成 6 年 11 月 1 日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuhiko Yamaguchi, M.D. Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi-ken 980, Japan

(Received July 11, 1994 and accepted in revised form November 1, 1994)

右眼球突出を自覚し、眼科および耳鼻科的精査により右副鼻腔悪性腫瘍と診断された。1991年7月30日、耳鼻科的に腫瘍摘出術が施行され、同時に右眼球も摘出された。副鼻腔腫瘍の病理組織は悪性黒色腫であった。

現症：視力は右眼0.02(矯正不能)、左眼0.5(矯正不能)で、屈折は右眼 $-2.75\text{ D} \ominus \text{cyl} -0.25\text{ DA } 180^\circ$ 、左眼 $-1.25\text{ D} \ominus \text{cyl} -0.75\text{ DA } 180^\circ$ であった。石原式色覚表による色覚は、右眼は判読不能であり、左眼は正常であった。眼圧は右眼18 mmHg、左眼14 mmHgであった。右眼球は全方向に運動制限があり、眼球突出度検査では、右眼22 mm、左眼14 mmで著明な右眼球突出が認められた。Goldmann 視野検査はほぼ正常であり、細隙灯顕微鏡検査では両眼に老人性白内障が認められた。右副鼻腔腫瘍のmagnetic resonance imaging (MRI) と computed tomography (CT) 像では、腫瘍の眼窩内進

展が認められた。眼底検査では右眼に腫瘍の圧迫による choroidal fold が認められ、両眼の黄斑部には老人性円板状黄斑変性が認められた。また、両眼底後極部から周辺部にかけて drusen (ドルーゼ) が認められ、両眼の視神経乳頭および網膜血管は正常であった(図1)。蛍光眼底造影では、造影初期からドルーゼおよび黄斑変性部に過蛍光が出現し、後期まで持続して認められた(図2)。暗順応下の single flash ERG 検査では、b 波の振幅が著明に低下し、いわゆる Schubert-Bornschein 型 negative ERG が示された(図3)。ただし、右眼は律動様小波のみられない完全型 negative ERG を示したのに対し、左眼では減弱はしているものの律動様小波が記録され、完全型 negative ERG とは異なっていた。暗順応は Goldmann・Weekers (ゴールドマン・ウィーカース) 暗順応計を使用し、 15° の上方網膜に 11° の円形刺激を投射することで測定した。その結果、両眼に錐体暗順応のみの一相性の反応が示された(図4)。以上の結果から、我々は本例をドルーゼおよび老人性黄斑変性を伴った非典型的な Schubert-Bornschein 型 CSNB と診断した。

右眼網膜組織像：摘出した眼球は、ブアン固定液で固定し、パラフィン包埋後 $4\ \mu\text{m}$ の切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。網膜組織学的所見としては、網膜の層構造のうち網膜外顆粒層および内顆粒層



図1 右眼の眼底像。

腫瘍の圧迫による choroidal fold がみられ、黄斑部には老人性円板状黄斑変性の所見が認められる。

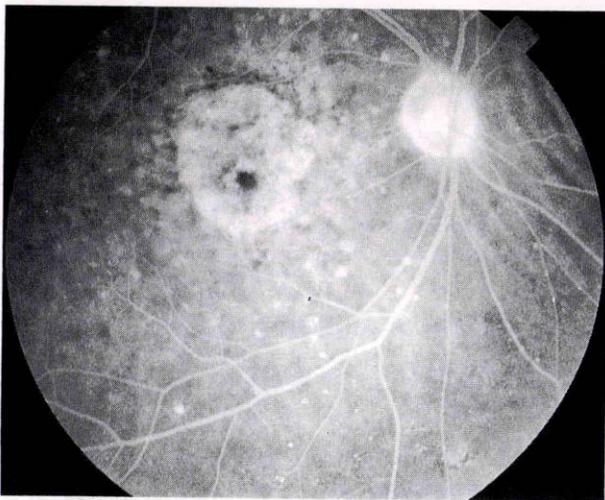


図2 蛍光眼底撮影像。

ドルーゼおよび黄斑部に過蛍光が認められる。

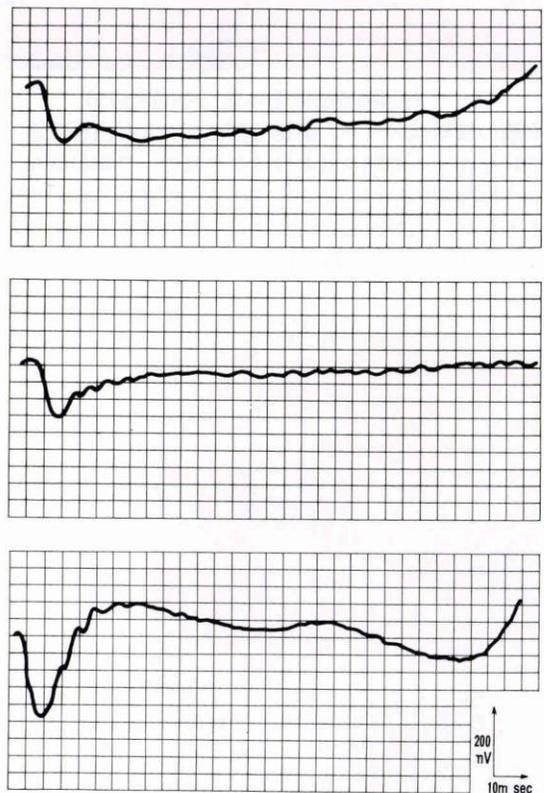


図3 Single flash electroretinogram (ERG) 検査。

上段：症例右眼、中段：症例左眼、下段：正常対照。症例では、b 波の振幅が著明に低下し Schubert-Bornschein 型 negative ERG が認められる。

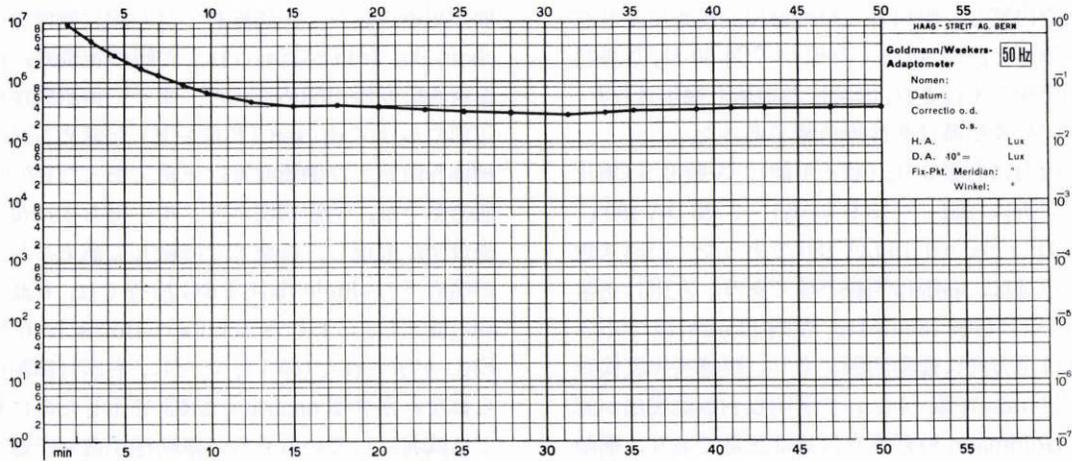


図4 Goldmann・Weekers 暗順応計検査 (右眼).
錐体暗順応のみの一相性の反応が認められる。

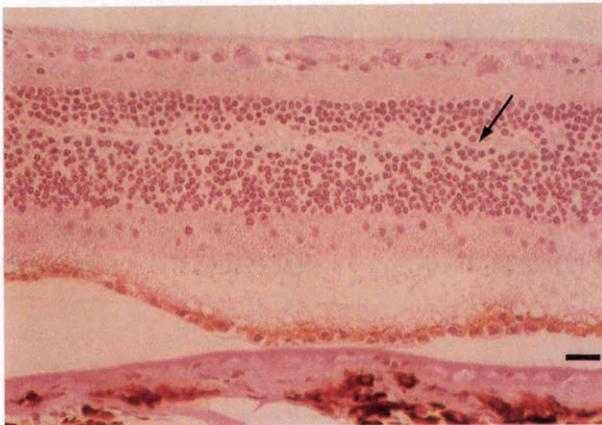


図5 右眼網膜組織全体像 (中間周辺部).
網膜の層構造のうち、網膜外顆粒層および内顆粒層の間に存在する外網状層の形成が不良で、外顆粒層なし内顆粒層の核が入りこんでいる像が認められ、一部外顆粒層と内顆粒層の核が連続している像も認められる (矢印). バーは 30 μ m

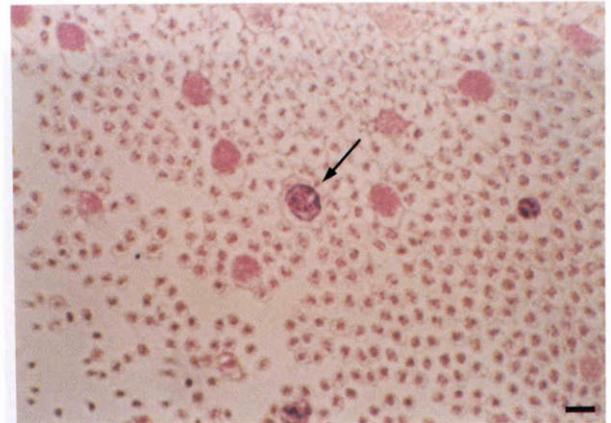


図7 内節のレベルの水平切片組織像.
錐体細胞の核が入り込んでいる像が認められる (矢印). バーは 4 μ m

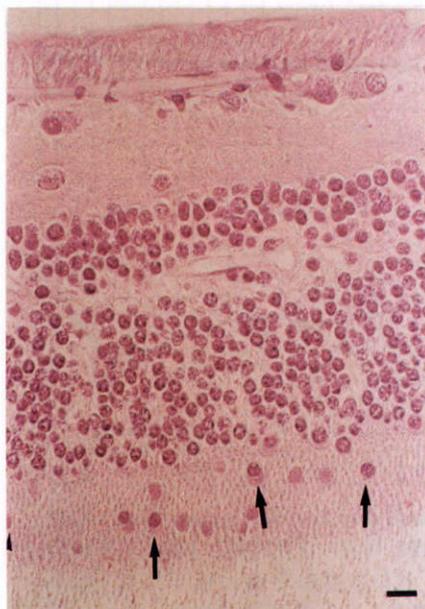


図6 網膜組織拡大像 (後極部).
錐体細胞の核が外境界膜を越えて内節に外方移動している像が認められる (矢印). バーは 15 μ m



図8 右眼網膜組織像 (周辺部).
ドルーゼの形成と Bruch 膜の肥厚が認められる (矢印). バーは 15 μ m

の間に存在する外網状層の形成が不良で、外顆粒層ないし内顆粒層の核が入りこんでいる像が認められ、一部外顆粒層と内顆粒層の核が連続している像も認められた。この異常所見は、網膜後極部から周辺部に至るまで連続して認められた。神経線維層、神経節細胞層、内網状層に明らかな異常所見は認められなかった(図5)。また、錐体細胞の核が外境界膜を越えて内節に外方移動している像が、網膜後極部から周辺部まで認められた(図6)。内節のレベルの所を水平に切った切片では、蜂巣状構造がみられ、その中心に桿体と錐体が規則的に配列している像が認められたが、一部の錐体内節に視細胞の核が入りこんでいる像が示された(図7)。これらの所見の他に後極部から周辺部にかけてドルーゼの形成とBruch(ブルッフ)膜の肥厚と変性、脈絡膜新生血管の変性ブルッフ膜内への進入、脈絡膜結合組織の肥厚と器質化、網膜色素上皮細胞の配列の乱れがみられる領域が認められた(図8)。

III 考 按

眼底に特記すべき普遍的異常のみられない狭義先天停止性夜盲は、ERGによりその臨床分類がなされている。ERGのb波振幅に強い減弱がみられ、b波がa波より小さいnegative typeを示す病型をSchubert-Bornschein型という¹⁾。桿体系視機能が残存し、ERGではa波およびb波が軽度に減弱するsubnormal typeが示される病型はRiggs型と分類されており、桿体系視機能が欠如し、常染色体優性遺伝を示す病型はNougaret型と呼ばれている²⁾。三宅⁴⁾⁵⁾は、negative ERGを示すSchubert-Bornschein型を桿体系視機能を欠く完全型と、桿体系視機能が残存する不全型に分類した。これによれば暗順応検査では、完全型は二次暗順応が欠如し、一次暗順応にも軽度の上昇がみられるが、不全型は二次暗順応が軽度ながら認められる。Single flash ERGはいずれも強く減弱したb波を示すが、完全型では律動様小波の減弱が不全型の減弱に比較して著しい。Scotopic ERGは、完全型ではnonrecordableであるのに対し、不全型ではrecordableである。30 Hz flicker ERGおよびphotopic ERGでは、不全型の振幅が完全型に比較して有意に低い。遺伝形式は、完全型では常染色体劣性およびX染色体劣性遺伝がみられ、不全型ではX染色体劣性が示唆されるといふ。屈折では、完全型に中等度～高度近視がみられるのに対し、不全型では遠視系屈折異常が認められるとされている。今回の症例では、ゴールドマン・ウィーカース暗順応計で両眼に桿体暗順応障害が認められ、暗順応下single flash ERG検査でb波の振幅が著明に減弱したSchubert-Bornschein型negative ERGが両眼に示された。ただし、右眼は律動様小波のみられない完全型のnegative ERGを示したのに対し、左眼では減弱した律動様小波が記録され、完全型のnegative ERGとは異

なっていた。加えて、屈折異常が軽度の近視性乱視であったこと、家系調査が不可能であったことも本症例を完全型ないし不全型に分類することを困難にしていると考えられる。過去の報告によれば、CSNBの眼底所見には特異的な変化が認められず、近視に合併したと思われるtilted disc syndrome、乳頭耳側の軽度蒼白化、赤道部のtapetal reflexの異常などが知られている⁶⁾。しかし、本症例に認められるようなドルーゼおよび黄斑変性の合併はこれまで報告がなく、これらは網膜の加齢変化によるものと考えられる。鑑別すべき疾患として、眼底後極部にserousないしsemisolidな多数のドルーゼを呈する常染色体優性家族性ドルーゼがあるが、この疾患ではERGは正常である。また、老人性円板状黄斑変性においてもERGは正常であることが多く、negative b波を呈する病型の報告はない。したがって、本症例はドルーゼおよび老人性黄斑変性を伴った非典型的なSchubert-Bornschein型CSNBと考えるのが妥当と思われる。

CSNBの網膜を組織学的に検討した報告は少なく、一定の見解は得られていない。Franceschettiら⁶⁾は、常染色体優性遺伝性夜盲症で知られるNougaret家系の1症例の網膜組織像を解析し、MacManus染色における視細胞外節の染色性の減弱を指摘している。この家系患者では、夜盲の場が視細胞にあることが予想されるため、今回の症例との対比には適さないと考えられる。また、同氏はERGがsubnormal patternを示す先天性夜盲症の72歳女性の網膜を検討し、錐体細胞の核が外境界膜を越えて錐体内節の方へ移動している割合が顕著であることを指摘した。この変化は、一般に網膜の加齢変化として知られているが、同氏の経験を明らかに越える異常な割合であったという。また、周辺部網膜には空胞化がみられ、網膜視細胞外節は正常網膜と比較すると密度が減少し短縮して認められた。しかし、網膜の変性像と考えられる所見を示す領域は視神経乳頭の周囲に局限していたという。これらの所見から、錐体細胞の核の外方移動が先天性夜盲症の特徴的な網膜病理像であると考察した⁶⁾。今回の我々の検討でも、Franceschettiの報告と同様に多数の錐体細胞の核が外境界膜を越えて内節に外方移動している像が認められた。しかし、同年代対照における出現率と定量的に比較検討することが困難であり、現時点では本症例における核の外方移動は網膜の加齢変化として理解するのが妥当と思われる。他に、Watanabeら⁷⁾およびKatoら⁸⁾は、絶対緑内障のため摘出した77歳の先天停止性夜盲症患者の眼球を検討し、神経節細胞の緑内障による減少以外には網膜に異常のみられないことを報告している。

本症例では、網膜組織の特異的所見として、網膜の層構造のうち網膜外顆粒層および内顆粒層の間に存在する外網状層の形成が不良で、外顆粒層ないし内顆粒層の核が入りこんでいる像がみられ、一部では外顆粒層と内顆

粒層の核が連続している像も認められた。CSNBの夜盲の機序に関しては、完全型では桿体系機能である scotopic ERG が完全に消失することから、網膜外節より中枢にある scotopic b 波発生層に異常が存在する可能性が指摘されている。また、三宅⁵⁾は、錐体系 ERG を明順応背景光下の持続光刺激による ON 反応と OFF 反応に分離して記録し、完全型の ON 反応の減弱を認め、網膜中層の錐体系視路の異常を指摘している。不全型では、photopic ERG および 30 Hz flicker ERG において比較的強い振幅の減弱が認められ、OFF 反応の rapid decay も減弱を示し、錐体細胞自体にも異常があることが示唆されている。Fundus reflectometry を用いた解析では、CSNB のロドプシン量および光照射後のロドプシン再生速度が正常であり、本疾患の主病因为視細胞外節に存在しないことが明らかにされている^{9)~11)}。今回の症例の網膜組織では、網膜外顆粒層および内顆粒層の間に存在する外網状層の形態異常が認められ、本症例における電気生理学的異常と関連している可能性が考えられた。

本症例の後極部には検眼鏡的にドルーゼおよび老人性円板状黄斑変性が認められ、蛍光眼底造影ではドルーゼおよび黄斑変性部に過蛍光が示された。組織学的には、網膜色素上皮細胞の配列の乱れがみられる領域が存在し、ドルーゼの形成とブルッフ膜の肥厚が認められた。本邦においても老人性円板状黄斑変性が増加傾向にあり、今後 CSNB との合併例の発見が増加していくことが予想される。本症例では、網膜の組織学的特徴として外網状層における特異的な形態異常がみられたが、CSNB 網膜組織の普遍的病態の把握のために、今後さらに多数例で病理組織学的解析が進められることが望まれる。

文 献

- 1) Krill AE: Congenital stationary night blindness. In: Krill AE, et al (Eds): Hereditary Retinal and

Choroidal Disease, Vol 2, 391—452, Harper and Row, Hagerstown, 1977.

- 2) Schubert G, Bornschein H: Beitrag zur Analyse des Menschlichen Electroretinogramms. *Ophthalmologica* 123: 396—412, 1952.
- 3) 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.
- 4) 三宅養三: 狭義先天性停止性夜盲の新しい分類. *眼科* 28: 39—53, 1989.
- 5) 三宅養三: 先天停止性夜盲症および Flecked retina syndrome. 窪田靖夫(編): *眼科 Mook*, 26, 網膜脈絡膜の変性疾患. 金原出版, 東京, 191—211, 1985.
- 6) Franceschetti A, François J, Babel J: Functional anomalies, Hemeralopia. In: Franceschetti A, et al (Eds): *Chorioretinal Heredodegenerations*. Charles C Thomas Publishers, Springfield, 925—958, 1974.
- 7) Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, Kato M: Congenital stationary night blindness with myopia: Clinicopathologic study. *Doc Ophthalmol* 63: 55—62, 1986.
- 8) Kato M, Aonuma H, Kawamura H, Miura Y, Watanabe I: Possible pathogenesis of congenital stationary night blindness. *Jpn J Ophthalmol* 31: 88—101, 1987.
- 9) Carr RE, Ripps H: Rhodopsin and the electrical activity of the retina in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 5: 497—507, 1966.
- 10) Carr RE, Ripps H, Siegel IM, Weale RA: Visual function in congenital night blindness. *Invest Ophthalmol* 5: 508—514, 1966.
- 11) Alpern M, Holland MG, Ohba N: Rhodopsin bleaching signals in essential night blindness. *J Physiol* 225: 457—479, 1972.