

急性帯状潜在性網膜外層症(AZOR)の診断ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する
調査研究班 AZOR の診断ガイドライン作成ワーキンググループ[†]

I はじめに

急性帯状潜在性網膜外層症(acute zonal occult outer retinopathy : AZOR)は、1990 年代に Gass が提唱した疾患概念¹⁾である。主に若年女性に、光視症を伴った急激な視力低下や視野欠損で発症し、網膜の外層に主病巣が存在する。しかしながら、眼底写真や蛍光眼底造影はほぼ正常な所見を示す¹⁾²⁾ことから、視神経疾患や頭蓋内疾患との鑑別が重要な網膜疾患とされてきた。

以前は AZOR の確定診断に網膜電図(electroretinogram : ERG)や多局所 ERG が必要であり、限られた施設でしか診断できなかった。しかし最近になり、光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)を用いて AZOR における網膜外層の構造異常を検出できることが分かり、一般の病院でも診断が可能な疾患になってきている。

今回、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班を中心に AZOR の診断ガイドラインを作成したので報告する。当ガイドラインは、日本網膜硝子体学会、日本眼科学会で承認されたものである。

II 診断基準

以下の主要項目を満たすものを AZOR 確定例(definite)とする。ただし、3)と 4)については、どちらか 1 つを満たせばよい。副次項目はすべて参考所見とする。

1. 主要項目

- 1) 急激に発症する視野欠損あるいは視力低下。片眼性が多いが、両眼性もありうる。
- 2) 眼底検査およびフルオレセイン蛍光眼底造影検査

(fluorescein angiography : FA)では、視野欠損を説明できる明らかな異常が認められない。ただし、軽度の異常(網脈絡膜の色調異常や軽い乳頭発赤など)はありうる。

- 3) OCT にて、視野欠損部位に一致して網膜外層の構造異常(ellipsoid zone の欠損あるいは不鮮明化と interdigitation zone の消失)がみられる。ただし AZOR の軽症例や回復期では、interdigitation zone のみ異常になることもある。
- 4) 全視野 ERG において振幅低下、あるいは多局所 ERG において視野欠損部位に一致した振幅低下がみられる。
- 5) 先天性/遺伝性網膜疾患、網膜血管性疾患やその他の網膜疾患、癌関連網膜症/自己免疫網膜症、ぶどう膜炎、外傷性網脈絡膜疾患、視神経疾患/中枢性疾患が除外できる。

2. 副次項目

- 1) 発症前に風邪様の症状を伴う。
- 2) 発症時あるいは経過中に光視症(光がチカチカ見える)を訴える。
- 3) 硝子体に軽度の炎症所見(細胞浮遊)がみられる。
- 4) 青色光あるいは近赤外光による眼底自発蛍光にて、障害部位と健常部位の境界が分かる。

III 重症度分類

視力の良好なほうの眼の矯正視力が 0.3 未満であるものを重症に分類する。

†：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 AZOR の診断ガイドライン作成ワーキンググループ

委員長：近藤 峰生(三重大学医学部眼科学教室)

委員：飯田 知弘(東京女子医科大学眼科学教室)

園田 康平(九州大学大学院医学研究院眼科学分野)

齋藤 航(北海道大学大学院医学研究院眼科学教室、回明堂眼科・歯科)

岸 章治(前橋中央眼科)

白神 史雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科眼科学分野)

金子 優(山形大学医学部眼科学)

山下 英俊(山形大学医学部眼科学)

連絡責任者：514-8507 津市江戸橋 2-174

三重大学医学部眼科学教室 近藤 峰生

E-mail : mineo@clin.medic.mie-u.ac.jp

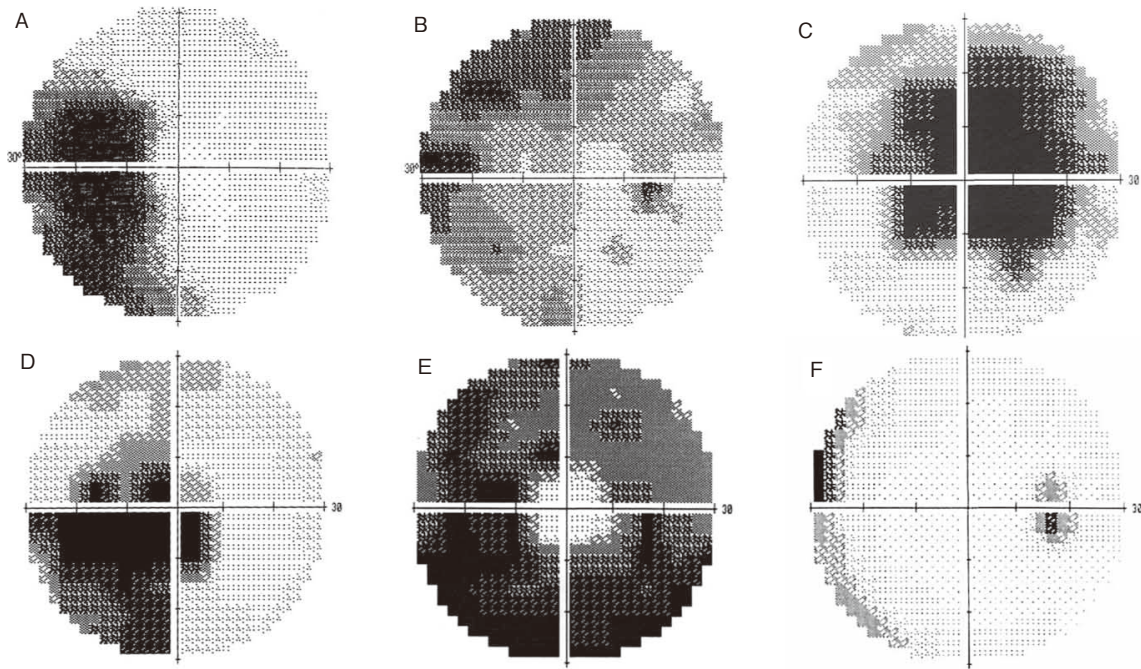


図 1 急性帯状潜在性網膜外層症(AZOOR)で見られるさまざまな視野欠損のパターン。

A, Dは左眼, その他は右眼である. AのMariotte盲点拡大のタイプが最も多い. Cは中心暗点, Eは輪状暗点である. Bのように緑内障に似た視野欠損, Dのような1/4盲タイプ, Fのような周辺視野欠損もあり, AZOORの視野欠損パターンは多様である.

IV 診断基準の解説と参考事項

1. 疫 学

AZOORは若年女性に好発することが知られている. 過去に報告されたAZOORの発症年齢は13歳から79歳の間に広く分布しているが, 平均は30歳から40歳の間にある^{2)~5)}. AZOORの65~82%が女性である^{1)~5)}.

2. 自覚的症状と合併疾患

AZOORの最も重要な症状は, 急激に発症する視野欠損あるいは視力低下である. AZOORに特徴的な所見として知られる光視症(光がチカチカ見える)は全症例にみられるわけではなく, 60~88%程度である^{2)~5)}. この光視症は発症初期に出現して徐々に消失することもあるが, 長期にわたって持続することもある.

AZOORの発症前にしばしば風邪様の症状を伴うことが知られているが, その頻度はそれほど多くない.

AZOORはしばしば自己免疫疾患を合併する. 長期経過観察したGassらの51例では, 自己免疫疾患の合併の頻度は28%であり, 橋本病(12%)や多発性硬化症(8%)などが多かったと報告している²⁾.

AZOORを発症する前に風邪様の症状があることや, 自己免疫疾患の合併が多いことから, 発症機序としてウイルス説や自己免疫説などが報告されている⁶⁾⁷⁾. また, AZOORの発症に何らかの遺伝的素因が関連している可能性も報告されている⁷⁾⁸⁾.

3. 検査所見

1) 視力・屈折

AZOORの視力は, 正常から重度の低下までさまざまである. 過去に論文として報告されたAZOOR全症例(157眼)の調査³⁾では, 発症時の視力が1.0以上の症例は45%もあり, 視力の良いAZOORも多い. 一方で, 0.5~1.0が29%, 0.2~0.4が13%, 0.03~0.1が8%, 0.02以下が5%であった. 中心を含んで広範囲に網膜機能が低下した重症のAZOORでは, 光覚弁程度まで視力が低下することもありうる.

またAZOORは近視眼に多いことが知られており, 60~92%が近視である²⁾⁵⁾.

2) 視野

視野欠損はAZOORのほぼ全例にみられる重要な検査所見である. 視野欠損で最も多いパターンはMariotte盲点拡大(図1A)であり, AZOORの暗点がMariotte盲点拡大を伴う頻度は50~85%に及ぶことが知られている²⁾³⁾⁵⁾. このMariotte盲点の拡大に中心暗点を伴うパターンも多い. このほかに, 輪状暗点や周辺視野欠損など, AZOORの視野欠損のパターンは実にさまざまである(図1).

3) 眼底所見

AZOORの眼底は, 発症初期はまったく正常であるか, 軽微な変化のみ(軽度の網脈絡膜の色調変化やわずかな乳頭発赤など)であるのが特徴である(図2). この眼底所見は, その後もずっと正常である例が多い一方

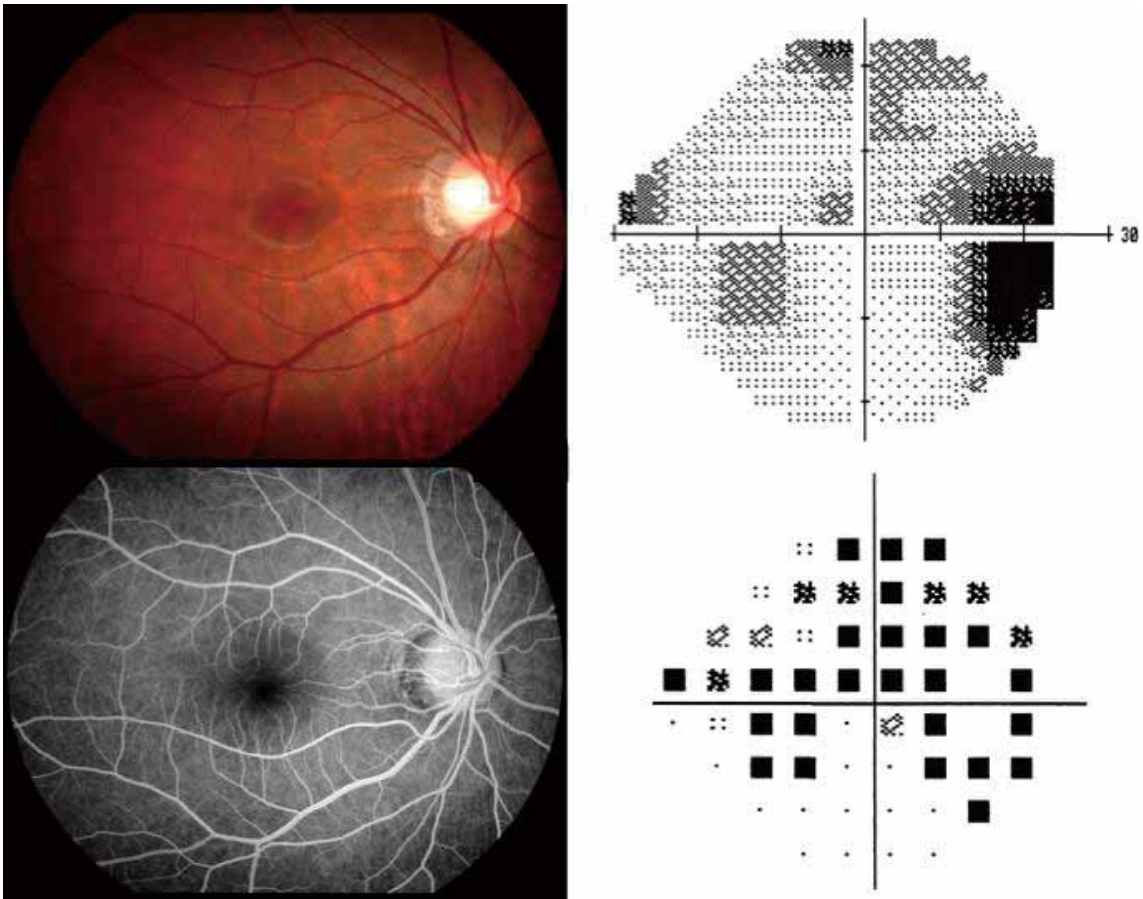


図 2 代表的な AZOOR の眼底(左上)、フルオレセイン蛍光眼底造影(左下)、および静的視野検査(右)の結果。

16 歳の女性で、右眼の急激な視野欠損と光視症を主訴に来院した。矯正視力は 0.9。眼底とフルオレセイン蛍光眼底造影は正常であるが、Mariotte 盲点の拡大と上方視野の感度低下がみられる。

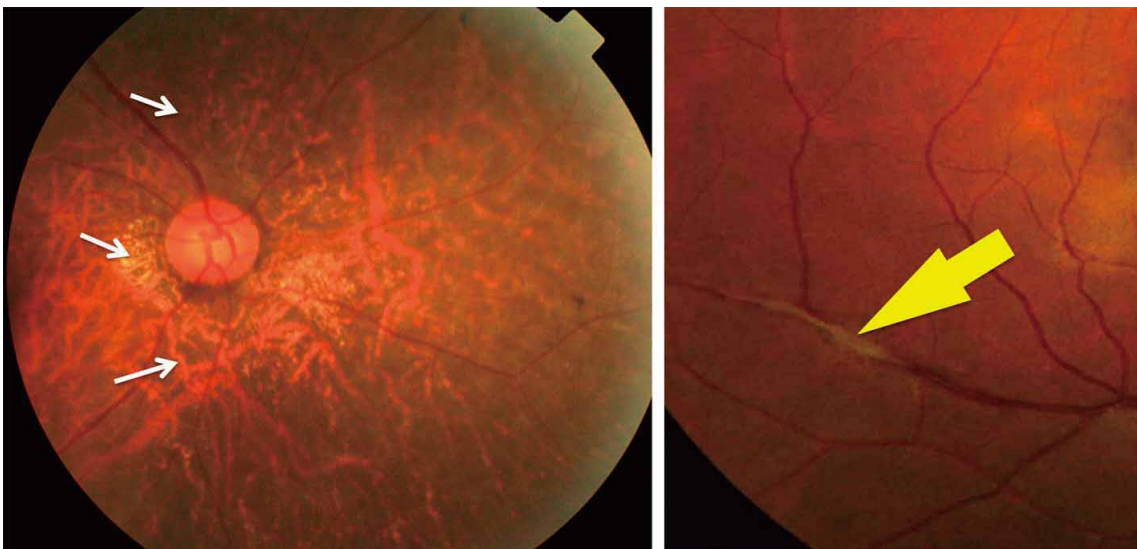


図 3 AZOOR の長期経過後の眼底所見。

AZOOR は長期経過後も眼底が正常な例が多いが、なかには区域性に網脈絡膜萎縮を示す例(左、矢印)や、網膜血管の白鞘化(右、矢印)がみられる例もある。

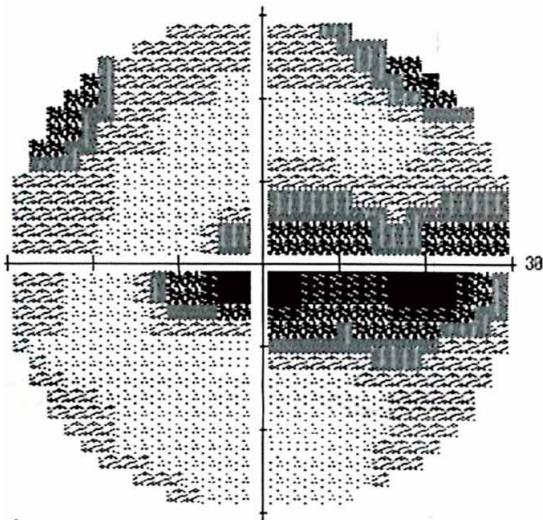
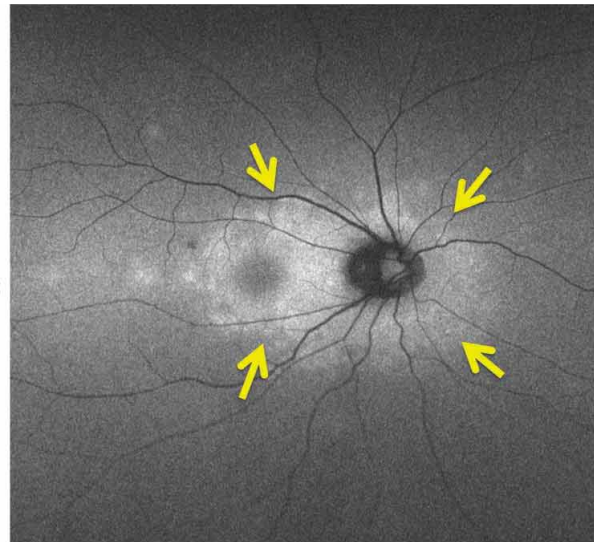


図 4 眼底自発蛍光で病変部の輪郭が検出できた AZOOR の症例。

症例は 33 歳の女性で、7 日前に急激な視野欠損と視力低下を自覚した。矯正視力は 0.4。眼底は正常であったが、青色光を用いた眼底自発蛍光で視野異常の部位(左)に一致して眼底自発蛍光の過蛍光がみられた(右、矢印)。



で、徐々に区域性あるいはびまん性の網脈絡膜萎縮を示すこともある。Gass ら²⁾は AZOOR の 52% において、長期の経過観察後においても眼底所見がほぼ正常であったと報告している。

長期経過後に AZOOR にみられることのある眼底変化としては、網膜色素変性様のびまん性網脈絡膜萎縮、区域性の網脈絡膜萎縮、嚢胞様黄斑浮腫、網膜血管の白鞘化などがある(図 3)。日本人の AZOOR 症例では、長期に経過観察をしても眼底に変化を認めない症例が欧米人より多く⁵⁾、欧米人と日本人で AZOOR の臨床所見に違いがある可能性が報告されている。

4) 蛍光眼底造影(FA/インドシアニングリーン蛍光眼底造影)

AZOOR は、発症時には FA において、視野欠損の部位に一致した異常所見がみられないことが特徴である(図 2)。しかしながら、なかには網膜の一部に軽度の過蛍光や網膜血管の staining、あるいは視神経乳頭からわずかな蛍光漏出などがみられる例があることが知られている³⁾⁵⁾。インドシアニングリーン蛍光眼底造影では、局所的な低蛍光あるいは過蛍光領域がみられることはあるものの、視野欠損の部位と必ずしも一致しない⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。

5) 眼底自発蛍光

AZOOR の眼底自発蛍光(fundus autofluorescence : FAF)の所見については一致した見解はなく、正常のものから局所的な過蛍光/低蛍光までさまざまである。最近では、青色光あるいは近赤外光を用いた FAF により AZOOR の病変部と正常部の境界が検出できる(図 4)という報告が多くみられる⁴⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。経過観察とともに網脈絡膜萎縮が出現してくる AZOOR では、FAF によりそ

の部位がより明瞭に観察できる。

6) OCT

AZOOR の診断に OCT はきわめて有用である^{4)5)13)~16)}。AZOOR では、視野の欠損部位に一致して ellipsoid zone が欠損あるいは不明瞭化し、interdigitation zone は消失することが多い(図 5)。AZOOR の軽症例や回復期では、ellipsoid zone はほぼ正常で interdigitation zone のみ異常がみられることもある¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの OCT 所見は、経過とともに回復することが多い。なかには外顆粒層の菲薄化や網膜色素上皮の不整がみられることもある。一般的に OCT で外顆粒層が菲薄化してしまった網膜部位の機能回復は困難である¹⁵⁾。

7) ERG

眼底が正常であっても網膜に広範囲な機能異常があれば、その面積と重症度に比例して全視野 ERG は低下する。そこで全視野 ERG は、当初からこの疾患の診断にきわめて有用な検査であるとされてきた¹⁾。

全視野 ERG における杆体応答と錐体応答を比較すると、AZOOR は錐体応答の低下が強いことが多いので、錐体応答や 30-Hz フリッカ応答を詳細に観察することは診断に有用である¹⁷⁾。多局所 ERG や黄斑部局所 ERG はさらに診断に有用⁵⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾で、視野欠損の部位に一致して局所の網膜機能が低下していることを証明できる(図 6)。

4. AZOOR の経過と長期予後

AZOOR の長期予後を多数例で調査した報告は少ない²⁾⁵⁾。Gass らの報告²⁾では、77% の患者で発症から半年以内に症状はほぼ固定し、23% の患者では徐々に症状の改善がみられている。

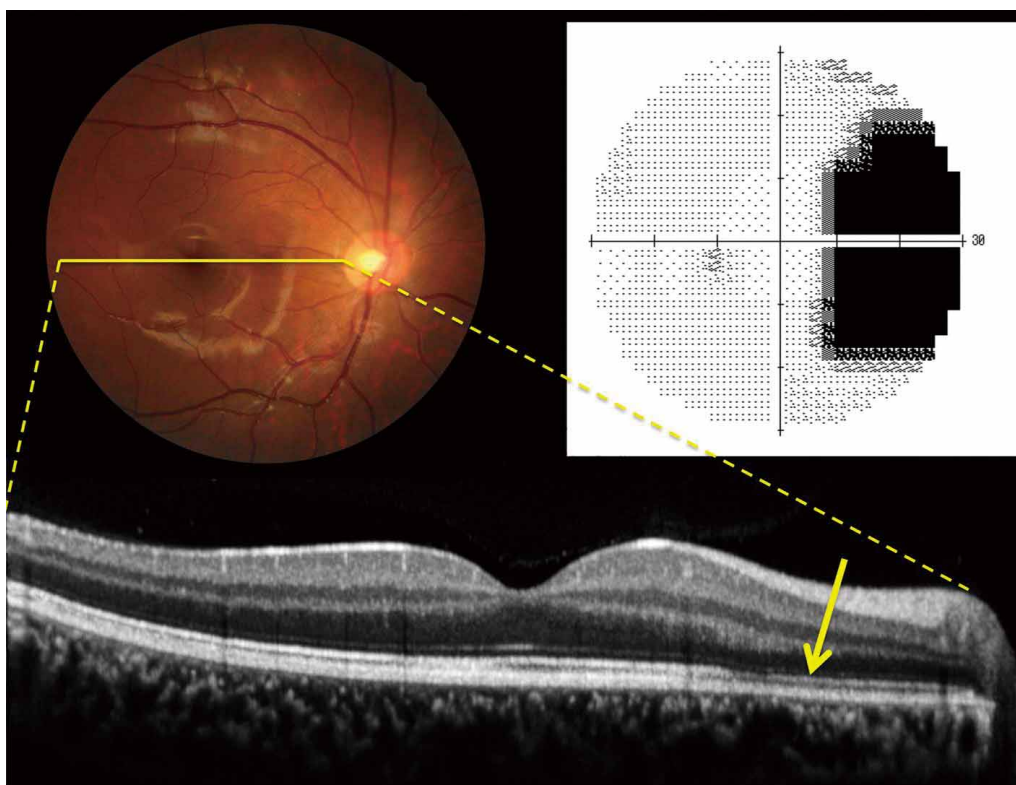


図 5 Mariotte 盲点拡大を示した AZOOR の眼底(左上), 静的視野(右上), および光干渉断層計の水平断面(下).
視野欠損の部位に一致して ellipsoid zone が不明瞭になっており, interdigitation zone は消失している(矢印).

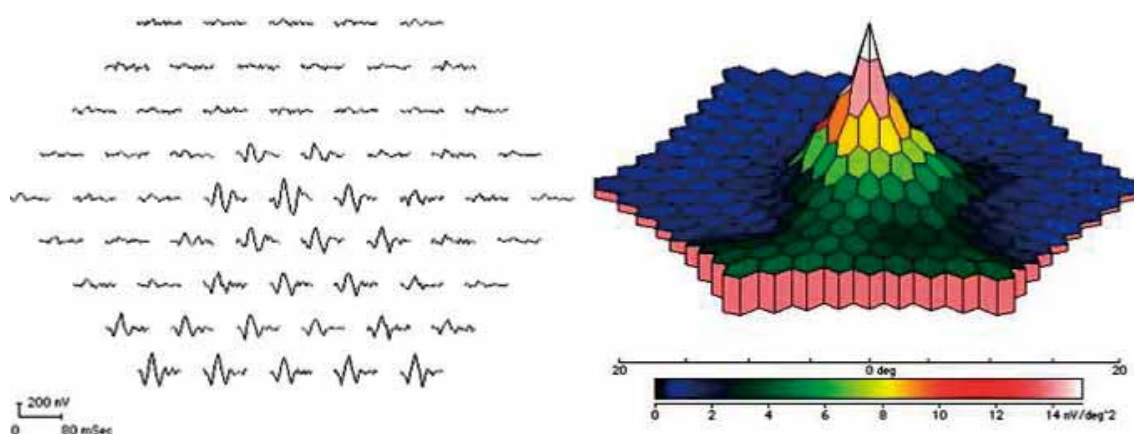


図 6 図 2 で示した AZOOR 症例の多局所網膜電図の結果.
視野欠損の部位(Mariotte 盲点の周囲と上方視野)に一致して, 多局所網膜電図の振幅が低下していることが分かる. 中心と下方視野の応答はよく保たれている.

日本人の AZOOR の予後は, 欧米人と比較して良好であると報告されている⁵⁾.

5. 鑑別診断

AZOOR は眼底が正常でありながら急激な視野欠損を生じるため, 以下のような疾患との鑑別が必要である.

1) 先天性/遺伝性網膜疾患

眼底が正常な遺伝性網膜疾患として, オカルト黄斑ジ

ストロフィ, 眼底が正常な錐体ジストロフィ, 無色素性網膜色素変性症などの鑑別が必要であるが, これらの疾患は通常両眼性で, 緩徐に進行することから鑑別は容易である.

2) 網膜血管性疾患やその他の網膜疾患

網膜動脈分枝閉塞(branch retinal artery occlusion : BRAO)や網膜静脈分枝閉塞(branch retinal vein occlu-

sion : BRVO)の発症後、経過とともに眼底がほぼ正常となった症例を AZOOR と間違えることがある。OCT で AZOOR は網膜外層に異常があり、BRAO や BRVO の陳旧例では網膜内層が菲薄化することから鑑別できる。FA も鑑別に有用である。中心性漿液性脈絡網膜症の陳旧例も AZOOR と鑑別が必要であるが、発症時の症状や OCT, FAF などの検査所見から鑑別が可能である。

3) 癌関連網膜症/自己免疫網膜症

癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy : CAR) や自己免疫網膜症 (autoimmune retinopathy : AIR) は、癌あるいは自己免疫異常を原因として血中に網膜に対する自己抗体が生じ、視野欠損や夜盲を起こす疾患である。これらの疾患も眼底が正常でありながら視野欠損を生じるので AZOOR と鑑別が必要になる。悪性腫瘍の有無の検索および血中の網膜に対する自己抗体を検査することで鑑別できる。AZOOR と比較すると CAR や AIR の進行は比較的緩徐であり、両眼性かつ進行性であることが多い。

4) ぶどう膜炎

AZOOR では硝子体に軽度の細胞浮遊が観察されることがあり、ぶどう膜炎と診断されることがある。しかし、AZOOR では炎症の程度が軽く、OCT で網膜外層に異常が検出されることから鑑別できる。FA もぶどう膜炎と AZOOR の鑑別には有用である。梅毒などの感染性ぶどう膜炎も鑑別する必要がある。

5) 外傷性網脈絡膜疾患

外傷後の網脈絡膜萎縮を AZOOR の瘢痕期と間違えることがある。問診で外傷の既往を確認することが必要である。

6) 視神経疾患/中枢性疾患

AZOOR と最も鑑別を要するのは球後視神経炎である。AZOOR も球後視神経炎も若年女性に多く、眼底が正常で急激な視野欠損を片眼に生じるため慎重な鑑別が必要である。AZOOR であっても大きな視野欠損がある症例では瞳孔の対光反射は異常になりうるので、瞳孔所見はあまり鑑別に有用とはいえない。AZOOR では光視症を訴えることが多く、球後視神経炎では眼球運動痛を訴えることが多いので、これらの症状をよく聴取することが重要である。OCT は両疾患の鑑別の鍵となる重要な検査である。視野欠損部位に一致して網膜外層の異常がみられれば AZOOR と診断できる。しかし、紛らわしい症例では確定診断のために ERG や magnetic resonance imaging (MRI) を施行するべきである。

6. AZOOR の治療

現在、AZOOR の治療として確立されたものはない。病因として自己免疫や炎症の関与が推定されていることから、特に重症の AZOOR では副腎皮質ステロイドの点滴あるいは内服が用いられることが多い⁵⁾。しかしな

がら、Gass らは、副腎皮質ステロイドを投与した症例とそうでない症例で最終的な視機能に違いがなかったと述べている²⁾。副腎皮質ステロイドにより著明な回復がみられた AZOOR の症例報告もあるが、自然回復なのかステロイドの効果によるものかは不明である。AZOOR の治療に関して、副腎皮質ステロイド治療群と無治療群を比較した前向きな比較試験はこれまで行われていない。

7. AZOOR の類縁疾患

以下に示した疾患は、患者背景、症状、検査所見が類似しており、AZOOR と同じスペクトラム上にある類縁疾患と考えられている¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。以下の疾患を含めてより大きな疾患概念として AZOOR-complex と呼ぶこともある¹⁾³⁾⁴⁾⁶⁾。

- 多発消失性白点症候群 (multiple evanescent white dot syndrome : MEWDS)
- Acute macular neuroretinopathy (AMN)
- 点状脈絡膜内層症 (punctate inner choroidopathy : PIC)
- Multifocal choroiditis and panuveitis (MFC)
- Acute idiopathic blind spot enlargement (AIBSE)
- Acute annular outer retinopathy (AAOR)

V おわりに

本稿では、AZOOR の診断に役立つガイドラインと臨床所見について述べた。今回の手引きはあくまで現時点 (2018 年) における AZOOR の知見と眼科検査技術に基づいて作成されたものであり、将来追加あるいは変更される可能性があることを付記しておく。

今回の診断ガイドライン作成にあたり、以下の先生方より貴重な意見あるいは症例の図をご提供いただいたことに深謝する：町田繁樹 (獨協医科大学埼玉医療センター)、松井良論 (三重大学)、辻川明孝 (京都大学)、上野真治 (名古屋大学)

利益相反：近藤峰生 (カテゴリー F : ノバルティスファーマ)、飯田知弘 (カテゴリー F : ノバルティスファーマ、バイエル薬品、ニデック、興和、キヤノン、トプコン)、園田康平 (カテゴリー F : 参天製薬、日本アルコン、HOYA)、白神史雄 (カテゴリー F : 参天製薬、日本アルコン)

文 献

- 1) Gass JD : Acute zonal occult outer retinopathy. Donders Lecture. J Clin Neuroophthalmol 13 : 79-97, 1993.
- 2) Gass JDM, Agarwal A, Scott IU : Acute zonal

- occult outer retinopathy : a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol* 134 : 329-339, 2002.
- 3) **Monson DM, Smith JR** : Acute zonal occult outer retinopathy. *Surv Ophthalmol* 56 : 23-35, 2011.
 - 4) **Mrejen S, Khan S, Gallego-Pinazo R, Jampol LM, Yannuzzi LA** : Acute zonal occult outer retinopathy : a classification based on multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol* 132 : 1089-1098, 2014.
 - 5) **Saito S, Saito W, Saito M, Hashimoto Y, Mori S, Noda K, et al** : Acute zonal occult outer retinopathy in Japanese patients : clinical features, visual function, and factors affecting visual function. *PLoS One* 10 : e0125133, 2015.
 - 6) **Gass JD** : Are acute zonal occult outer retinopathy and the white spot syndromes (AZOOR complex) specific autoimmune diseases? *Am J Ophthalmol* 135 : 380-381, 2003.
 - 7) **Jampol LM, Becker KG** : White spot syndromes of the retina : a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 135 : 376-379, 2003.
 - 8) **Pearlman RB, Golchet PR, Feldmann MG, Yannuzzi LA, Cooney MJ, Thorne JE, et al** : Increased prevalence of autoimmunity in patients with white spot syndromes and their family members. *Arch Ophthalmol* 127 : 869-874, 2009.
 - 9) **Spaide RF** : Collateral damage in acute zonal occult outer retinopathy. *Am J Ophthalmol* 138 : 887-889, 2004.
 - 10) **Saito A, Saito W, Furudate N, Ohno S** : Indocyanine green angiography in a case of punctate inner choroidopathy associated with acute zonal occult outer retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 295-300, 2007.
 - 11) **Fujiwara T, Imamura Y, Giovinnazzo VJ, Spaide RF** : Fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in acute zonal occult outer retinopathy. *Retina* 30 : 1206-1216, 2010.
 - 12) **Ueno S, Kawano K, Ito Y, Ra E, Nakanishi A, Nagaya M, et al** : Near-infrared reflectance imaging in eyes with acute zonal occult outer retinopathy. *Retina* 35 : 1521-1530, 2015.
 - 13) **Li D, Kishi S** : Loss of photoreceptor outer segment in acute zonal occult outer retinopathy. *Arch Ophthalmol* 125 : 1194-1120, 2007.
 - 14) **Spaide RF, Koizumi H, Freund KB** : Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases. *Am J Ophthalmol* 146 : 111-120, 2008.
 - 15) **Matsui Y, Matsubara H, Ueno S, Ito Y, Terasaki H, Kondo M** : Changes in outer retinal microstructures during six month period in eyes with acute zonal occult outer retinopathy-complex. *PLoS One* 9 : e110592, 2014.
 - 16) **Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y** : Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 129 : 1099-1101, 2011.
 - 17) **Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE** : Acute zonal occult outer retinopathy : towards a set of diagnostic criteria. *Br J Ophthalmol* 89 : 70-73, 2005.
 - 18) **Arai M, Nao-i N, Sawada A, Hayashida T** : Multifocal electroretinogram indicates visual field loss in acute zonal occult outer retinopathy. *Am J Ophthalmol* 126 : 466-469, 1998.
 - 19) **Jampol LM, Wiredu A** : MEWDS, MFC, PIC, AMN, AIBSE, and AZOOR : one disease or many? *Retina* 15 : 373-378, 1995.
 - 20) **Gass JD, Stern C** : Acute annular outer retinopathy as a variant of acute zonal occult outer retinopathy. *Am J Ophthalmol* 119 : 330-334, 1995.
-