

# Electrodiagnosis of primary macular dystrophies

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7872">http://hdl.handle.net/2297/7872</a>

## 原発性黄斑部変性症の電気生理学的特徴についての研究

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 米村大蔵教授)

若 林 謙 二

(昭和61年3月13日受付)

原発性黄斑部変性症 (伴性遺伝性若年網膜分離症, Stargardt 病-黄色斑眼底群, Best の卵黄様黄斑部変性症, 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィ, 網膜色素上皮のパターンジストロフィ, 家族性ドルーゼ, 進行性錐体ジストロフィ, 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィおよび良性中心輪状黄斑ジストロフィ) および非原発性または先天性停止性の黄斑部疾患 (中心性漿液性脈絡網膜症, 老人性円盤状黄斑部変性症および先天性黄斑部脈絡膜欠損) に電気生理学的網膜層別機能検査法を応用し, 主病変部位を検索した。電気生理学的網膜層別機能検査法として, 視細胞外節機能検査としての早期視細胞電位 (ERP), 錐体機能検査としての網膜電図 (ERG) の off 応答急峻部, 網膜内層機能検査としての photopic b ( $b_p$ ) 波, scotopic b ( $b_s$ ) 波および律動様小波 (OP) および網膜色素上皮 (RPE) 機能検査としての L/D, 高浸透圧応答および Diamox 応答を用いた。伴性遺伝性若年網膜分離症では, 錐体と RPE には著しい異常は検出されず, 主な異常は網膜内層に認められた。Stargardt 病-黄色斑眼底群では, 高浸透圧応答や Diamox 応答の異常が ERG 異常に先行して検出されたことから, 病変は RPE に初発すると示唆された。Best の卵黄様黄斑部変性症およびその保因者では L/D のみならず高浸透圧応答も異常であったことから, RPE の障害が示唆され, 高浸透圧応答が本疾患の保因者の検出に有用であることが示された。成人発症卵黄様黄斑ジストロフィの病態は, 広範囲というよりもむしろ限局性の障害であると示唆された。パターンジストロフィおよび家族性ドルーゼでは, 高浸透圧応答に異常を呈したことから RPE の障害が示唆された。老人性ドルーゼでは高浸透圧応答に異常をきたさず, 一方家族性ドルーゼでは高浸透圧応答に異常を呈したことから, 高浸透圧応答が家族性ドルーゼと老人性ドルーゼの鑑別に優れた方法となりうることが示唆された。進行性錐体ジストロフィ (PCD) では ERP および off 応答急峻部に異常を呈したことから, 錐体レベルでの障害が本報で初めて実証された。PCD は, 錐体レベルの障害を主徴とすると思われる症例 (type 1) と錐体の障害のみでなく錐体系網膜内層の障害もまた関与していると思われる症例 (type 2) の二つに電気生理学的に分けられた。中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィでは網膜および RPE に広範囲の著しい障害は存在しないと推定された。良性中心輪状黄斑ジストロフィ (BCAMD) では ERG の錐体系応答と杆体系応答がともに障害される点において, 機能的には進行性錐体杆体ジストロフィ (PCRD) と類似した。しかしながら BCAMD では PCRD と異なり ERG の各成分の頂点潜時に著しい延長を認めないことから, BCAMD と PCRD が互いに病態を異にする疾患であると示唆された。非原発性または先天性停止性の黄斑部疾患では電気生理学的に著しい異常を認めず, これらの症例における病態は広範囲というよりもむしろ限局性の障害を主徴とすると見做された。以上の知見によって, 原発性黄斑部変性症では眼底所見からは窺知しえない広範囲の障害が存在することが明らかとなり, 電気生理学的網膜層別機能検査法が原発性黄斑部変性症の主病変部位の推定や鑑別診断に極めて有用であると結論された。

Abbreviations: APMPE, acute posterior multifocal pigment epitheliopathy; BCAMD, benign concentric annular macular dystrophy; BMD, Best's macular dystrophy;  $b_p$ , photopic b;  $b_s$ , scotopic b; CACD, central areolar choroidal dystrophy; EOG, electrooculogram; ERG, electroretinogram; ERP, early receptor potential; FVD, foveomacular

**Key words** electro-oculogram (EOG), electroretinogram (ERG), juvenile retinoschisis, Stargardt's disease, fundus flavimaculatus, Best's macular dystrophy, foveomacular vitelliform dystrophy, pattern dystrophy, familial drusen, progressive cone dystrophy, central areolar choroidal dystrophy, benign concentric annular macular dystrophy

原発性黄斑部変性症は、認むべき外因なくして眼底の黄斑部に両眼性進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称であり、松井<sup>1)</sup>によれば表1に示す病型が知られる。原発性黄斑部変性症では、黄斑部の検眼鏡所見の軽微さゆえに看過されたり（伴性遺伝性若年網膜分離症、Stargardt病の初期、網膜色素上皮のパターンジストロフィなど）、非特異的萎縮性黄斑部病変を呈するために2次性の黄斑部変性症と見誤られたり（Bestの卵黄様黄斑部変性症の癒痕期、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、Stargardt病、進行性錐体ジストロフィなど）、あるいは多彩な検眼鏡所見を呈するために診断不明のままに黄斑部変性症として処理されたり（Stargardt病-黄色斑眼底群、家族性ドルーゼなど）する例が少なくない。

原発性黄斑部変性症の診断や網膜機能の分析における電気生理学的方法の重要性が広く認識されるようになったのは、1966年にFrançoisら<sup>2)3)</sup>によってBestの卵黄様黄斑部変性症<sup>4)</sup>（Best's macular dystrophy, BMD）におけるelectro-oculogram（EOG）法による明極大と暗極小の比（light to dark ratio, L/D）の異常が指摘されたことに始まる。BMDにおけるL/D異常の発見の重要性は以下の3点に要約できる。すなわちBMDでは第一に、検眼鏡所見で両眼に典型的な卵黄様黄斑部病変を呈している症例のみでなく、片眼には典型的な卵黄様黄斑部病変を呈しながらもいまだ他眼には全く異常を呈していない症例およびBMDの遺伝的保因者とみなしうる症例（本人には眼底に異常が認められないがその子供にBMDが発症している）にL/D異常がみられることから、L/DはBMDの診断や検眼鏡検査で異常を呈していない本症の遺伝的保因者の検出に有用である<sup>5)</sup>。第二に、BMDでは検眼鏡検査では通常たかだか2乳頭径以内の範囲の病変にす

ぎないにもかかわらず集積電位であるL/Dに異常を呈することから、BMDにおける病変の範囲は検眼鏡所見から推察される以上の広範囲にわたっていると考えられる<sup>3)5)</sup>。第三に、L/D異常からBMDにおける主な障害部位として網膜色素上皮（retinal pigment epithelium, RPE）が一つの可能性として考えられる<sup>3)5)</sup>。第三の点はFrançoisらの報告<sup>2)</sup>から16年後の1982年にWeingeistら<sup>6)</sup>およびFrangiehら<sup>7)</sup>によって組織学的に実証された。Françoisら<sup>2)3)</sup>が原発性黄斑部変性症の分析に用いた電気生理学的方法は網膜電図（electroretinogram, ERG）のa波とb波およびL/Dであり、これらの方法は上に述べ来たった如くBMDにおいては極めて有用であった。しかしながら、a波やb波およびL/Dを検討するのみでは、BMD以外の原発性黄斑部変性症の診断および網膜機能の詳細な分析には不十分である<sup>8)9)</sup>ことから、さらに進歩した電気生理学的手法の開発が待望されていた。

米村<sup>10)</sup>およびYonemura<sup>11)</sup>は人眼ERGにおいて主に錐体に由来するoff応答急峻部を分離同定し、従来

Table 1. Primary macular dystrophies

X-linked juvenile retinoschisis
Stargardt's disease-fundus flavimaculatus
Best's vitelliform macular dystrophy
Adult onset foveomacular dystrophy
Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium
Familial drusen
Sorby's pseudoinflammatory dystrophy
Progressive cone (-rod) dystrophy
Central areolar choroidal dystrophy
Benign concentric annular macular dystrophy

vitelliform dystrophy (adult type); L/D, light peak to dark trough ratio; OP, oscillatory potentials; PCD, progressive cone dystrophy; PCRD, progressive cone-rod dystrophy; PERG, pattern electroretinogram; PVER, pattern visual evoked response; RPE, retinal pigment epithelium; SDMD, senile disciform macular degeneration.

の方法に加えて新たに視細胞レベルでの明所視機能検査法を開発した。Yonemura ら<sup>12)</sup>はさらに、暗所でヒト眼球常存電位が高浸透圧液または Diamox (acetazolamide) の静脈内注入によって減少することを見出し、それぞれを高浸透圧応答および Diamox 応答と命名し、主に RPE に依存する両応答の non-photic stimulation による新しい RPE 機能検査法としての臨床的価値を指摘した。

原発性黄斑部変性症の主病変部位に関しては、極く限られた材料にもとづいた病理組織所見の報告がわずかに見られるにすぎず、原発性黄斑部変性症の主病変部位が十分に明らかにされているとはいいがたい。病理組織生検を実際の症例の網膜障害の分析に適用することは倫理上不可能であるが、上記の新しい電気生理学的方法は、臨床的網膜層別機能検査法として原発性黄斑部変性症の主病変部位の推定に有用であるのみならず、同一症例に繰り返して施行し病状の進行を追跡することによって症例の対応にも応用できる。しかしながら、原発性黄斑部変性症例に上記の新しい電気生理学的手法を応用した報告はこれまでに見当たらない。著者はこの点に着目して、米村の発見による上記の諸新法と従来の方法を併せて用いて<sup>13)</sup>、すなわち視細胞外節機能検査として早期視細胞電位 (early receptor potential, ERP) を、錐体機能検査として ERG の off 応答急峻部を、網膜内層機能検査として photopic b (b<sub>p</sub>) 波、scotopic b (b<sub>s</sub>) 波および律動様小波 (oscillatory potentials, OP) を、明所視系応答の指標として x 波および 30 Hz flicker ERG を、および RPE 機能検査法として L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答を BMD を含む原発性黄斑部変性症例に应用することによって、原発性黄斑部変性症の主病変部位ないしは初発病変部位の検索を意図した。原発性黄斑部変性症と鑑別を要する非原発性の黄斑部疾患のうち重要ないくつかについてもふれる。pattern reversal 刺激による ERG (pattern ERG, PERG) は、その発生源に関してはまだ定見がないが、PERG を一部の症例に適用したので併せて述べる。

## 対象および方法

### I. 対象

表 1 に示す原発性黄斑部変性症のうち本邦においてまだ報告例のない Sorsby の偽炎性黄斑ジストロフィ (Sorsby's pseudoinflammatory dystrophy) を除く原発性黄斑部変性症 27 例 54 眼 (伴性遺伝性若年網膜分離症 2 例 4 眼, Stargardt 病-黄色斑眼底群 4 例 8 眼, BMD 3 例 6 眼, 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィ 1 例 2 眼, RPE のパターンジストロフィ 1 例 2

眼, 家族性ドルーゼ 3 例 6 眼, 進行性錐体ジストロフィ 7 例 14 眼, 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ 4 例 8 眼, 良性中心輪状黄斑ジストロフィ 2 例 4 眼) を主対象とし、これに加えて原発性黄斑部変性症と比較検討する目的で非原発性または先天性停止性の黄斑部疾患 12 例 24 眼 (中心性漿液性脈絡網膜症 8 例 16 眼, 老人性円盤状黄斑部変性症 3 例 6 眼および先天性黄斑部脈絡膜欠損 1 例 2 眼) を検索し、正常者の 93 眼を対照とした。黄斑部の萎縮性病変の大きさと off 応答急峻部振幅との関係を検討する目的で、サル (macaca nemestrina) で 1 眼の黄斑部に約 4 乳頭径の範囲に xenon 光凝固を施し、光凝固施行眼と光凝固非施行の他眼の off 応答急峻部を比較検討した。

### II. 方法

PERG 以外の ERG の記録に際し、0.5% トロピカミドと 0.5% フェニレフリンの点眼によって被検眼瞳孔を散大した (直径約 8 mm)。x 波は 20 Lux 順応下で、x 波以外は暗室にて記録した。b<sub>s</sub>波、b<sub>p</sub>波、x 波、OP、30 Hz flicker ERG および off 応答急峻部検査では、0.4% 塩酸オキシプロカインによる点眼麻酔後に、開眼器にて瞼裂を開き、2% メチルセルロース液を開眼器内に満たし、川畑式を改変した金電極 (京都コンタクトレンズ, 京都) を装着した。不関電極として脳波用円盤状電極 NE125MA (日本光電, 東京) を b<sub>s</sub>波、b<sub>p</sub>波、x 波、30 Hz flicker ERG および off 応答急峻部検査では被検眼と同側の耳朶に、OP 検査では前頭部中央においた。ERP 検査では電極として黒綿電極を用い、不関電極 (白金を黒綿で被ったもの) を前頭部中央においた。交流増幅器ニューロパック MES3102 (日本光電) (1 kHz で 3 db 減衰する) を用い、時定数を b<sub>s</sub>波、30 Hz flicker ERG、b<sub>p</sub>波および off 応答急峻部では 2 sec、x 波では 0.3 sec、OP では 3 msec、ERP では 10 msec とし、必要に応じて加算器 ATAC350 (日本光電) にて観察した。刺激光源として b<sub>s</sub>波、30 Hz flicker ERG、b<sub>p</sub>波および off 応答急峻部では 1 kw の xenon 放電管 (三双製作所, 東京) を、x 波および ERP では  $1.2 \times 10^3$  joules の xenon 放電管 (コメットストロボ, 東京) を用い、xenon 放電管からの光を硝子線維束 (光射出端口径はそれぞれ b<sub>s</sub>波、30 Hz flicker ERG、b<sub>p</sub>波および off 応答急峻部では 7 mm、x 波および ERP では 1 cm) を介して ERG 記録用暗室に導いた。OP 検査では硝子線維束を用いず、被検眼の前方 25 cm の距離から 20 joules の xenon 放電閃光を照射した。この方法による OP ( $\Sigma O$ ) の正常範囲は、米村ら<sup>13)14)</sup>によれば 149.5~404.3  $\mu V$  (正常者 65 眼の平均値 M, 276.9  $\mu V$ ; 標準偏差 SD, 63.7  $\mu V$ ) である。b<sub>s</sub>波検査では b<sub>s</sub> 波検査用全視野照射式ドーム (直径 40 cm) 内面が



ほぼ均等に照射されるように硝子線維束光射出端をドーム壁に固定した。60分以上の暗順応後に全視野白色刺激(角膜面  $1.0 \times 10^{-3} \sim 1.0$  Lux)によって  $b_s$  波を惹起した。ERP, x 波, 30Hz flicker ERG および off 応答急峻部検査では硝子線維束光射出端を被検眼角膜頂点から 1 cm の位置においた。ERP 検査では光路に 1.0 log の中性 filter を, x 波検査では 1.5 log の中性 filter と赤色 filter Wratten No 92 (コダック, 東京) を挿入した。30Hz flicker ERG では刺激光の持続時間を 33 msec, 光刺激反復頻度を 30Hz (明暗等間隔), 白色刺激光強度を角膜面  $2.0 \times 10^2$  Lux とし, 100 回の刺激に対する加算平均波形を計測した。  $b_p$  波および off 応答急峻部検査では単色刺激光を用いた, xenon 放電管から干渉 filter (400~700nm, 10nm 間隔) に 31 枚, 半値幅 8~12 nm) を介して得た単色光を中性 filter を用いて等光子数に揃えることによって単色刺激光を得た。単色光の最大刺激光強度は角膜面  $1.0 \times 10^{18}$  quanta/cm<sup>2</sup>/sec である。刺激光の持続時間を 125 msec, 光刺激反復頻度を 4Hz (明暗等間隔) とし, 50 回の刺激に対する加算平均波形を計測した。  $b_s$  波,  $b_p$  波, 30Hz flicker ERG および off 応答急峻部検査に用いた電磁シャッターの rising time および falling time はともに 2 msec である。

PERG および pattern reversal 刺激の視覚誘発電位 (pattern visual evoked response, PVER) の刺激 pattern として被検眼の前方 60 cm の位置においた縦 14 度, 横 18 度の視角を張る白黒テレビ画面上に, pattern pitch (視角) 13 分~211 分の checkerboard 模様を reversal 頻度 1.5~8Hz で呈示した。checkerboard 模様の輝度を矩形波状に変化させた。平均輝度は 172 nit, contrast は 97% であった。下眼瞼の中央および同側の頬部の皮膚上においた一対の脳波用円盤状電極 NE125MA (日本光電) を介して PERG を導出した。外後頭隆起から前方 2 cm の正中線上の頭皮上に脳波用円盤状電極をおき, 両側耳朶に不関電極(両側耳朶を短絡)をおき, それぞれを電極糊(小林記録紙販売, 名古屋)で固定し PVER を導出した。pattern reversal 刺激による PERG および PVER を交流増幅器ニューロパック 8 MEE4108 (日本光電) (時定数は PERG では 0.3 sec, PVER では 0.15 sec) を用いて増幅後 200 回加算平均し, X-Y プロッターにて描記した。ERG および VER とともに, 上向きの振れは関電極陽性を意味する。

EOG 法による L/D, 高浸透圧応答および Diamox 応答の記録には, 視野計ドーム内面でドームの中心から左右にそれぞれ 15 度離れた所に位置する 2 個の微小微弱赤色点光源 (約 2 sec 毎に交互に点滅) を固視さ

せ, 約 30 度の衝動性眼球回旋運動をさせた。内眼角部および外眼角部においた電気眼振図用電極 NT613U (日本光電) を介して, 両眼から同時に導出した EOG 電位を直流増幅器 RDU5 (日本光電) (200Hz で 3 db 減衰する) にて増幅後にペン書き oscillograph で描記した。連続した 5 回の眼球運動による EOG 振幅を平均して 1 時点における EOG 振幅とした。

L/D の記録では, 室内光下にて電極をセットした後暗順応を開始し, 暗順応開始約 15 分後に暗極小が得られた時点から  $1.2 \times 10^3$  nit の全視野照射によって明極大を誘起した。L/D では 1.43 以下を異常と判定した。

高浸透圧応答および Diamox 応答の記録では, 暗順応開始後 30 分を経過し EOG 振幅がほぼ一定値(暗所定常値)となった時点から, 暗順応を継続したままで, それぞれ Fructmanit (大鵬薬品, 東京) (10% fructose, 15% mannitol; 浸透圧実測値  $1.4 \times 10^3$  mOsmol/l) または Diamox を静注した。高浸透圧応答および Diamox 応答の大きさを薬物負荷前 EOG 振幅  $V_o$  に対する薬物負荷後の極小 EOG 振幅  $V_{min}$  の比 ( $V_o - V_{min}$ )/ $V_o$  で定義した。Fructmanit の投与方法として二通りの方法を用いた。すなわち昭和 54 年から昭和 57 年までに高浸透圧応答を検索した症例 (I-1~III-3, V-1~VI-3 および IX-1~2) では真館の方法<sup>15)</sup>に準じ, 通常の輸液セットとストップウォッチを用いて単位時間あたりの滴数を調節することによって体重あたりで Fructmanit の注入量を制御した (2.37~9.7 ml/kg, 0.08~0.35 ml/kg/min)。真館の条件<sup>15)</sup>においては, 高浸透圧応答の正常範囲は 33.4%~51.8% (正常者 54 眼の M, 42.6%; SD, 4.6%) である。昭和 58 年以降に検索した症例 (IV-1, VII-1~VIII-4 および X-1~XI-3) では Fructmanit の負荷量および負荷速度を, 体重のみではなく体重と身長とにもとづいて決定するように改良した<sup>16)</sup>。実際には被検者の循環血液量を小川ら<sup>17)</sup>の推定式[男, ( $0.168 H^3 + 0.05 W + 0.444$ ) l; 女, ( $0.25 H^3 + 0.63 W - 0.662$ ) l; H 身長 (m), W 体重 (kg)] から求め, Fructmanit の投与速度を 1 時間あたり被検者の循環血液量の 11% と規定した。通常の点滴セットを用いる従来の方法では, 投与量は静脈血管径の影響を受け, また点滴部位から輸液ビンの液面までの高さが点滴開始後の時間経過とともに変動するので, 輸液速度を正確に保つのに不便を伴う。そこで輸液量および注入速度を一定に保たせる目的で定量輸液ポンプ SR1000 (東レ, 東京) (注入精度  $\pm 2\%$ ) を使用してこの不便を回避するように工夫した。この方法によって得た高浸透圧応答の正常範囲は 22.9%~45.9% (正常者 50

眼の M, 33.9% ; SD, 5.5%) である。Diamox 応答では、真縮の方法<sup>15)</sup>に従い、蒸留水 5 ml に溶解した Diamox 500mg を 1 分以内に静注した。Diamox 応答の正常範囲は真縮によれば 32.1% ~ 52.9% (正常者 36 眼の M, 42.5% ; SD, 5.2%) である。

上記の電気生理学的諸検査の他に、一般検査として検眼鏡検査、蛍光眼底検査、Goldmann 視野検査、Hartinger 暗順応検査、色覚検査(石原式、大熊式、石原-大熊式、東京医大式および HRR 式の仮性同色表、Farnsworth panel D-15, Farnsworth 100 hue test, Nagel I 型 anomaloscopy, Lanthony's new color test) の諸検査を行った。

一頭のサル (macaca nemestrina, 3 kg) の片眼に黄斑部を中心に約 4 乳頭径の範囲に xenon photo-coagulator (ニデック、蒲郡) (beam size 6 mm, spot size 6, duration 0.5 sec, 40 発) を用いて光凝固を施行した。光凝固施行 3 週間後に黄斑部萎縮巣が得られた。サル眼 in vivo での ERG の記録では、Mioblock (三共、東京) の筋注 (0.5 mg/kg) で不動化し、人工呼吸器シリーズ 661 (Harvard Apparatus, ボストン) を用いて気管内挿管による人工呼吸を施した。

成 績

表 2 および 3 に示す順に従ってまず原発性黄斑部変性症例 (I, 伴性遺伝性若年網膜分離症 ; II, Stargardt 病-黄色斑眼底群 ; III, Best の卵黄様黄斑部変性症 ; IV, 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィ ; V, 網膜色素上皮のパターンジストロフィ ; VI, 家族性ド

ルーゼ ; VII, 進行性錐体ジストロフィ ; VIII, 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ ; IX, 良性中心輪状黄斑ジストロフィ) について述べ、つづいて非原発性または先天性停止性と思われる黄斑部疾患 (X, 中心性漿液性脈絡網膜症 ; XI, 老人性円盤状黄斑部変性症 ; XII, 先天性黄斑部脈絡膜欠損) および XIII サル眼における実験結果についてふれる。

I. 伴性遺伝性若年網膜分離症 (以下若年網膜分離症と略)

1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

症例 (I-1) および (I-2) では、検眼鏡所見では、本症に特徴的な眼底中心窩の類囊胞状変化と車軸状の網膜ひだ形成が認められた (図 1-A)。蛍光眼底造影では黄斑部毛細血管網の不正像を呈したが、黄斑部の類囊胞状病変への dye leakage<sup>16)</sup> は認められなかった (図 1-a)。症例 (I-1) および (I-2) とともに周辺部網膜分離は見られなかった。

2. 電気生理学的所見

症例 (I-1) の  $b_s$  波の振幅  $V \cdot$  刺激強度  $I$  の関係 (図 2) は  $V/V_{max} = I^n / (I^n + \sigma^n)$  ( $V_{max}$ ,  $b$  波最大振幅 ;  $V$ ,  $b$  波振幅 ;  $I$ , 刺激強度 ;  $\sigma$ ,  $1/2V_{max}$  を生ずる刺激強度) でほぼ近似された。  $n$  は  $V \cdot I$  曲線の左方の勾配を規定し、正常眼および若年網膜分離症例 (I-1) で約 0.9 であった。  $\sigma$  は  $V \cdot I$  曲線の水平方向の位置を規定するもので正常眼で 0.04 lux, 症例 (I-1) で 0.08 lux であった。  $V_{max}$  は正常眼および本症例とともに約 300  $\mu V$  であり、両者間に著しい差異を認めなかった。  $b_s$  波の  $V \cdot I$  関係は弱刺激では

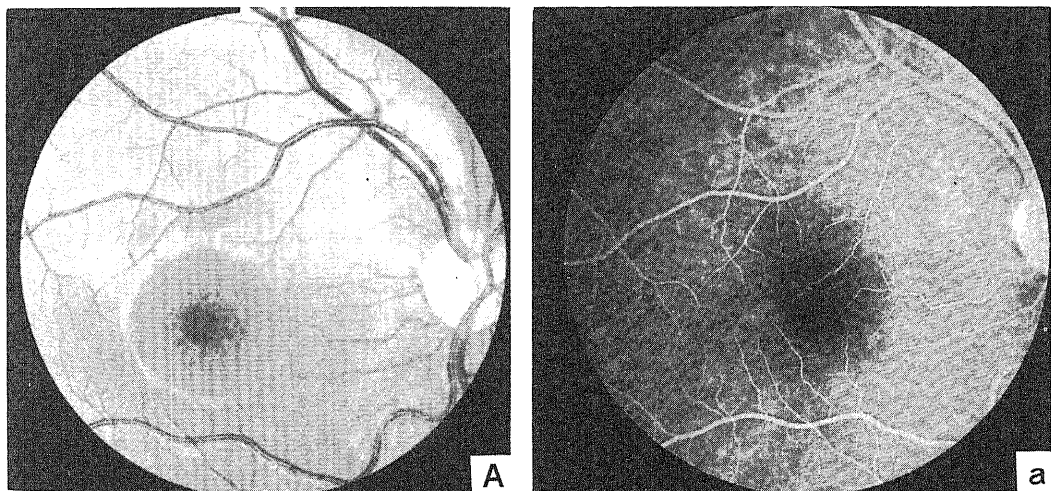


Fig. 1. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiograph (a) in a case of juvenile retinoschisis (case I-1).

$V = (V_{max}/\sigma^n) I$  によって近似され、 $V_{max}/\sigma^n$  を感度と定義する。本症例の  $b_s$  波の感度 ( $V_{max}/\sigma^n$ ) は正常眼の約  $1/2$  に低下していた。本症例における  $b_s$  波の障害が、 $V \cdot I$  曲線を検討し感度を指標とすることによって初めて検出しえたことから、本症における  $b_s$  波障害の有無の検討には  $b_s$  波の  $V_{max}$  を誘起するような比較的強い光刺激のみでは不十分であるといえる。これに類する現象は OP においても当てはまった。すなわち、症例 (I-1) では 20 joules の xenon 放電閃光の強い刺激による OP ( $\Sigma O$ ) は減弱傾向を示しながらも (右  $240 \mu V$ , 左  $220 \mu V$ ) 正常範囲内にとどまったが (図 3), 4 Hz 単色光 ERG (刺激光強度は角膜面;  $1.0 \times 10^{14}$  quanta/cm<sup>2</sup>/sec) における OP は著しく減弱していた (図 4)。症例 (I-2) では 20 joules の xenon 放電閃光刺激による OP (図 3;  $\Sigma O$ : 右  $110 \mu V$ , 左  $120 \mu V$ ) および 4 Hz 単色光刺激による OP はともに減弱していた。4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部振幅 (図 4) およびその分光感度 (図 5) は症例 (I-1) および (I-2) でともに正常範囲内にあった。30Hz flicker ERG 振幅はやや減弱し、潜時は延長していた (図 6)。症例 (I-2) の ERP は正常であった (図 7)。L/D および高浸透圧応答は症例 (I-1) および (I-2) でともに正常範囲内にあり (表 2), Diamox 応答も症例 (I-1) で正常範囲内にあった。

II. Stargardt 病-黄色斑眼底 (Stargardt's disease-fundus flavimaculatus) 群

Stargardt 病-黄色斑眼底群の検眼鏡所見にもとづく分類 [Nobleら<sup>19</sup>]; (1) fleck を伴わず黄斑変性のみのも、(2) 黄斑変性と其の周囲に fleck を伴うもの

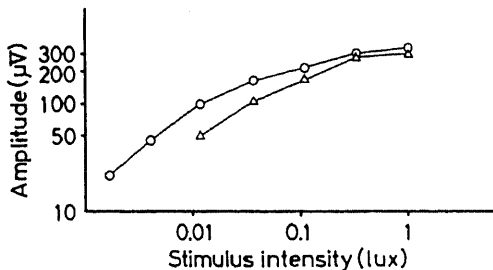


Fig. 2. Amplitude of the scotopic b-wave in a normal control (○) and a case of juvenile retinoschisis (△, case I-1) as a function of stimulus intensity on a log-log plot. The b-wave was elicited by a full field stimulation. The abscissa indicates stimulus intensity (lux) at the cornea. The amplifier time constant was 2 sec in Fig. 2,4,6,18,20 and 22.

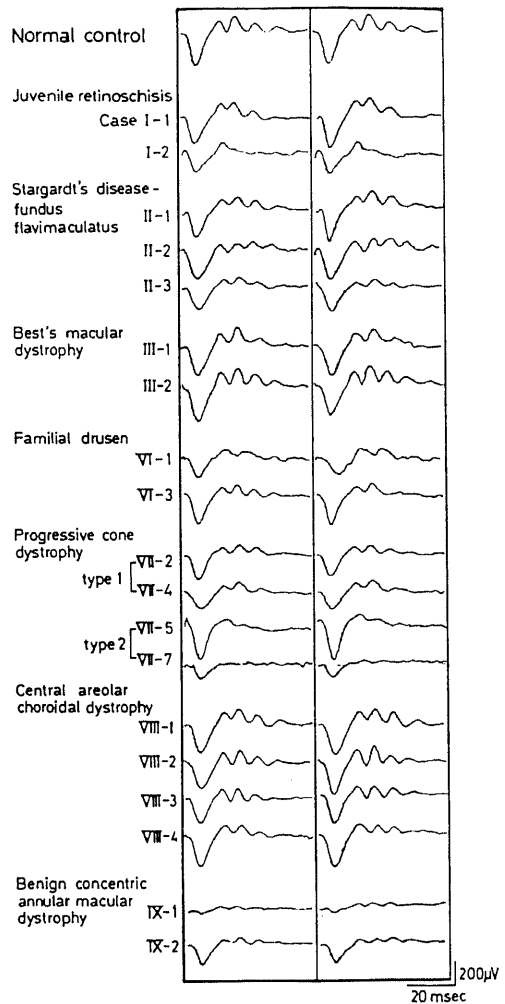


Fig. 3. Oscillatory potentials. The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with I juvenile retinoschisis, II Stargardt's disease-fundus flavimaculatus, III Best's macular dystrophy, VI familial drusen, VII progressive cone dystrophy, VIII central areolar choroidal dystrophy and IX benign concentric annular macular dystrophy. Left column, right eye; right column, left eye. The light source was a xenon discharge tube (input energy of 20 joules) placed 25 cm from the cornea. The tube served as a light source for the stimulus and the conditioning light. The stimulus was delivered after the conditioning light which was preceded by 5 min of darkness. Upward deflection indicates cornea positive in Figs. 3,4,6,7,18,19,20,22,23 and 34. The amplifier time constant was 3 msec.

(Stargardt 病), (3)黄斑変性に広範囲の fleck を伴うもの, (4)黄斑変性を伴わず広範囲の fleck のみのもの]のそれぞれの群に対応する症例について述べる。

1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

第1群に該当する症例(II-1)では両眼眼底黄斑部に標的状黄斑変性(bull's eye maculopathy)を認めた(図8-A)が, fleck はみられなかった。蛍光眼底造影では標的状病変に対応して輪状の淡い過蛍光を呈した(図8-a)。本症例および以下の3つの群の症例すべてに, 本症の診断に重要な蛍光眼底所見の一つである脈絡膜背景蛍光の著明な減弱(dark choroid<sup>20</sup>)が明瞭に認められた(図8 a-d)。

第2群に該当する症例(II-2)では, 両眼眼底黄斑部に標的状黄斑変性を認め, その周囲に fleck が散在していた(図8-B)。蛍光眼底造影では黄斑部の標的状病変とその周囲の fleck にほぼ対応して window defect<sup>18)</sup>による過蛍光を呈した(図8-b)。

第3群に該当する症例(II-3)では両眼眼底黄斑部に約3乳頭径の萎縮性病変を認め, 萎縮性病変の辺縁から vascular archade の外側にかけて広範囲に fleck が散在した(図8-C)。蛍光眼底造影では, 黄斑

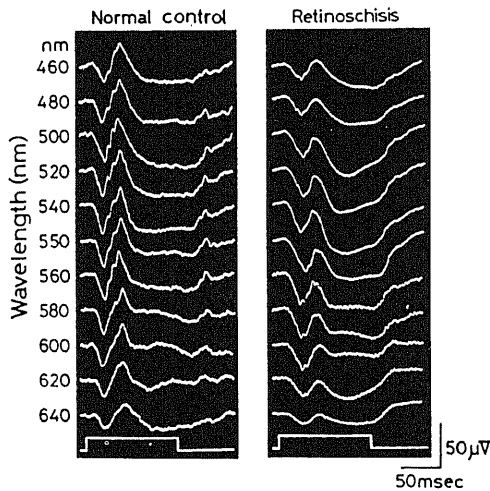


Fig. 4. The ERG evoked by monochromatic rectangular stimuli having equal quantal content ( $1.0 \times 10^{14}$  quanta/cm<sup>2</sup>/sec at the cornea). The left column shows a normal control; right column a case of juvenile retinoschisis (case I-1). A stimulus of 125 msec duration was repeated 50 times at 4 Hz, and averaged waveforms are shown in Figs. 4,22 and 34. Rectangular waveforms at the bottom in Figs. 4,6,18,20,22 and 34 indicate when the stimulus was turned "on" (upward deflection) and "off" (downward deflection).

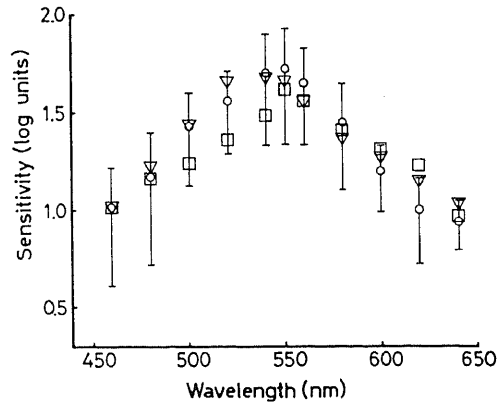


Fig. 5. Spectral sensitivity of the rapid off-response in juvenile retinoschisis ( $\nabla$ , case I-1;  $\square$ , case I-2). Circles and vertical bars in Figs. 5,9, 11,15,21,25,28,30 and 32 indicate the means and standard deviations of 13 normal subjects respectively. Zero log units corresponds to  $1.0 \times 10^{15}$  quanta/cm<sup>2</sup>/sec at the cornea in Figs. 5,9,11,15,21, 25,28,30,32 and 35.

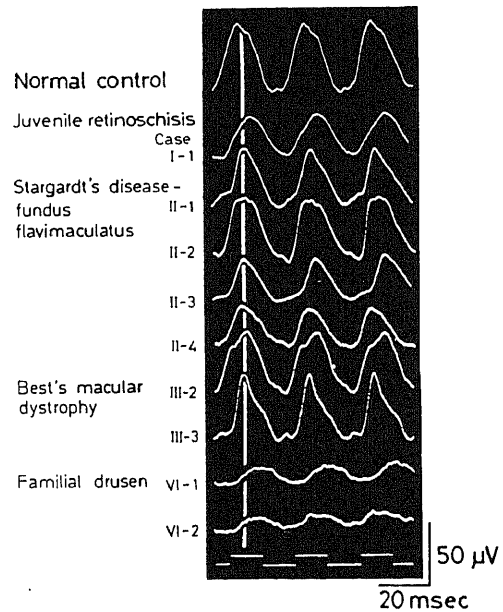


Fig. 6. 30 Hz flicker ERG. The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with I juvenile retinoschisis, II Stargardt's disease-fundus flavimaculatus, III Best's macular dystrophy and VI familial drusen. The stimulus of 33 msec duration ( $2.0 \times 10^2$  lux at the cornea) was repeated at 30 Hz. Averaged waveforms to 100 stimuli are shown in Figs. 6 and 20.

Table 2. Electrophysiological findings in primary macular dystrophies [X-linked juvenile retinoschisis, Stargardt's disease-fundus flavimaculatus, Best's vitelliform macular dystrophy, foveomacular vitelliform dystrophy (adult type), pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium and familial drusen]

Primary macular dystrophies	Age (yrs)	Sex	Corrected Visual Acuity		ERG	EOG		
						L D	Hyperosmolarity Response(%)	Diamox Response(%)
I X-linked juvenile retinoschisis								
I-1	8	M	R	0.6	b <sub>p</sub> * OP* 30Hz ERG* off-wavelets* rapid off*	2.50	39.1	47.4
			L	0.4		2.78	43.1	51.6
I-2	10	M	R	0.2	ERP° rapid off° b <sub>s</sub> * OP*	2.90	36.7	
			L	0.3		2.24	34.2	
II Stargardt's disease-fundus flavimaculatus								
II-1 (group 1)	8	F	R	0.1	b <sub>p</sub> ° b <sub>s</sub> ° 30Hz ERG° OP° rapid off°	1.88	36.8	50.0
			L	0.1		1.79	33.8	47.4
II-2 (group 2)	36	F	R	0.1	b <sub>p</sub> ° b <sub>s</sub> ° 30Hz ERG° OP° rapid off°	1.98	28.6*	41.7
			L	0.5		1.90	42.4	43.2
II-3 (group 3)	27	M	R	0.1	OP* 30Hz ERG* b <sub>p</sub> * rapid off*	1.10*	13.0*	29.4*
			L	0.1		1.30*	11.0*	32.5
II-4 (group 4)	17	M	R	0.1	OP° 30Hz ERG* rapid off*	1.62	27.2*	15.8*
			L	0.1		1.41*	26.4*	21.8*
III Best's vitelliform macular dystrophy								
III-1	53	M	R	0.5	OP°	1.16*	22.8*	
			L	0.7		1.15*	27.1*	
III-2	20	F	R	1.5	b <sub>p</sub> ° 30Hz ERG° OP° rapid off°	1.31*	20.0*	38.5
			L	1.5		1.23*	20.0*	42.1
III-3	49	F	R	1.0	b <sub>p</sub> ° b <sub>s</sub> ° 30Hz ERG° OP° rapid off°	1.27*	36.2	28.9*
			L	0.5		1.16*	33.0*	32.7
IV Foveomacular vitelliform dystrophy								
IV-1	61	M	R	0.4	OP°	1.87	25.7	39.0
			L	0.8		1.93	30.8	42.5
V Pattern dystrophy								
V-1	66	M	R	0.6		2.19	26.6*	41.1
			L	0.9		2.02	29.5*	35.7
VI Familial drusen								
VI-1	62	M	R	0.4	OP* 30Hz ERG* rapid off*		5.0*	
			L	0.1			17.1*	
VI-2	51	F	R	0.1	OP* 30Hz ERG* rapid off*	1.36*	15.8*	36.3
			L	0.5		1.51	19.9*	33.5
VI-3	69	M	R	0.5	OP°	1.63	22.2*	
			L	0.3		1.44	22.8*	

Groups 1 to 4 in Stargardt's disease-fundus flavimaculatus correspond to the four subgroups proposed by Noble et al (1979). ° and \* indicate "normal" and "subnormal" respectively. The normal range for the hyperosmolarity response is from 33.4 to 51.8 percent in cases (I-1~III-3 and V-1~VI-3) and from 22.9~45.9 percent in case (IV-1). The normal range of the Diamox response in Tables 2 and 3 is from 32.1 to 52.9 percent. M, male; F, female; R, right; L, left in Tables 2 and 3.

部の萎縮性病変に対応して脈絡膜毛細管板の萎縮を示す低蛍光を呈し、広範囲の fleck に対応して window defect による過蛍光を示した (図 8-c)。

第 4 群に該当する症例 (II-4) では、両眼眼底後

極部に多数の fleck が散在したが、萎縮性黄斑部病変はみられなかった (図 8-D)。蛍光眼底造影では一部の fleck に対応して window defect による過蛍光を呈した (図 8-d)。

2. 電気生理学的所見

OP ( $\Sigma O$ ) は第 3 群の症例 (II-3) の右眼で正常下限、左眼で正常下限未満に低下していたが (右 150  $\mu V$ , 左 140  $\mu V$ )、症例 (II-1; 右 224  $\mu V$ , 左 244  $\mu V$ )、症例 (II-2; 右 170  $\mu V$ , 左 240  $\mu V$ ) および症例 (II-4; 右 237  $\mu V$ , 左 220  $\mu V$ ) では両眼ともに正常範囲内にあった (図 3)。30Hz flicker ERG は第 1 群 (II-1) および第 2 群 (II-2) の症例では正常範囲内にあり (図 6)、第 3 群 (II-3) および第 4 群 (II-4) の症例では頂点潜時の著しい延長をとまなわなない振幅の軽度減弱を呈した (図 6)。4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部振幅の分光感度は、第 1 群 (II-1) および第 2 群 (II-2) の症例では正常範囲内にあり (図 9)、第 3 群 (II-3) および第 4 群 (II-4) の症例では感度の低下を示した (図 9)。

第 1 群の症例 (II-1) では、L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答のすべてが両眼ともに正常範囲内にあった (表 2)。第 2 群の症例 (II-2) では、L/D および Diamox 応答は両眼ともに正常範囲内にあったが、高浸透圧応答は右眼で正常下限未満に低下していた (表 2)。第 3 群の症例 (II-3) では、L/D および高浸透圧応答は両眼ともに正常下限未満に低下し、Diamox 応答は右眼で正常下限未満に低下していた (表 2)。第 4 群の症例 (II-4) では、右眼の L/D は正常範囲内にとどまったが高浸透圧応答および Diamox 応答は両眼ともに正常下限未満に低下してい

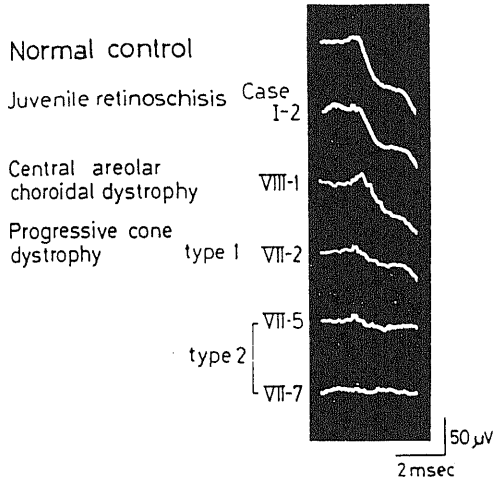
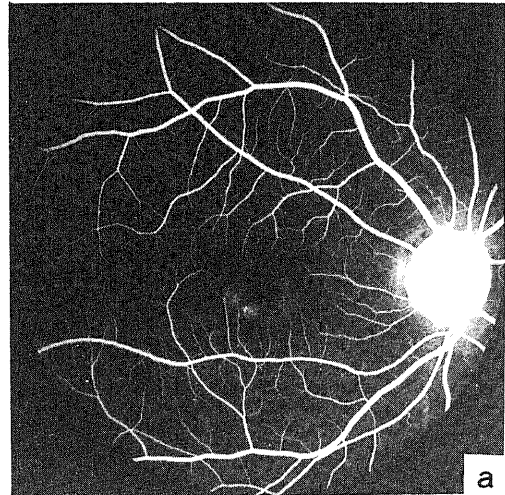
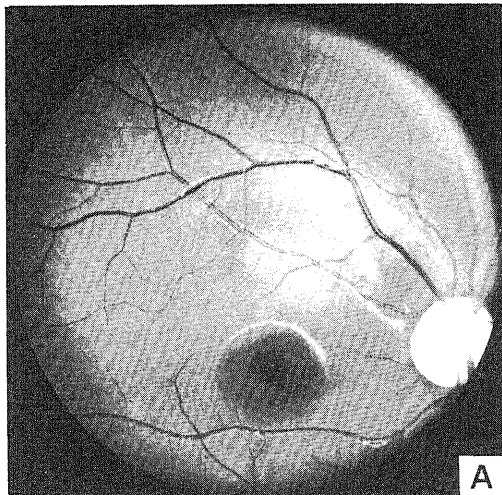


Fig. 7. Early receptor potential. The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with I juvenile retinoschisis, VII progressive cone dystrophy and VIII central areolar choroidal dystrophy. The light source was a xenon discharge tube (input energy of  $1.2 \times 10^9$  joules) in Figs. 7 and 19. A glass fiber bundle (1 cm in diameter) was used to guide the stimulus to the eye, and its output end was placed 1 cm from the cornea (Figs. 7 and 19). A one log neutral density filter was placed in the stimulus pathway. The amplifier time constant was 10 msec.





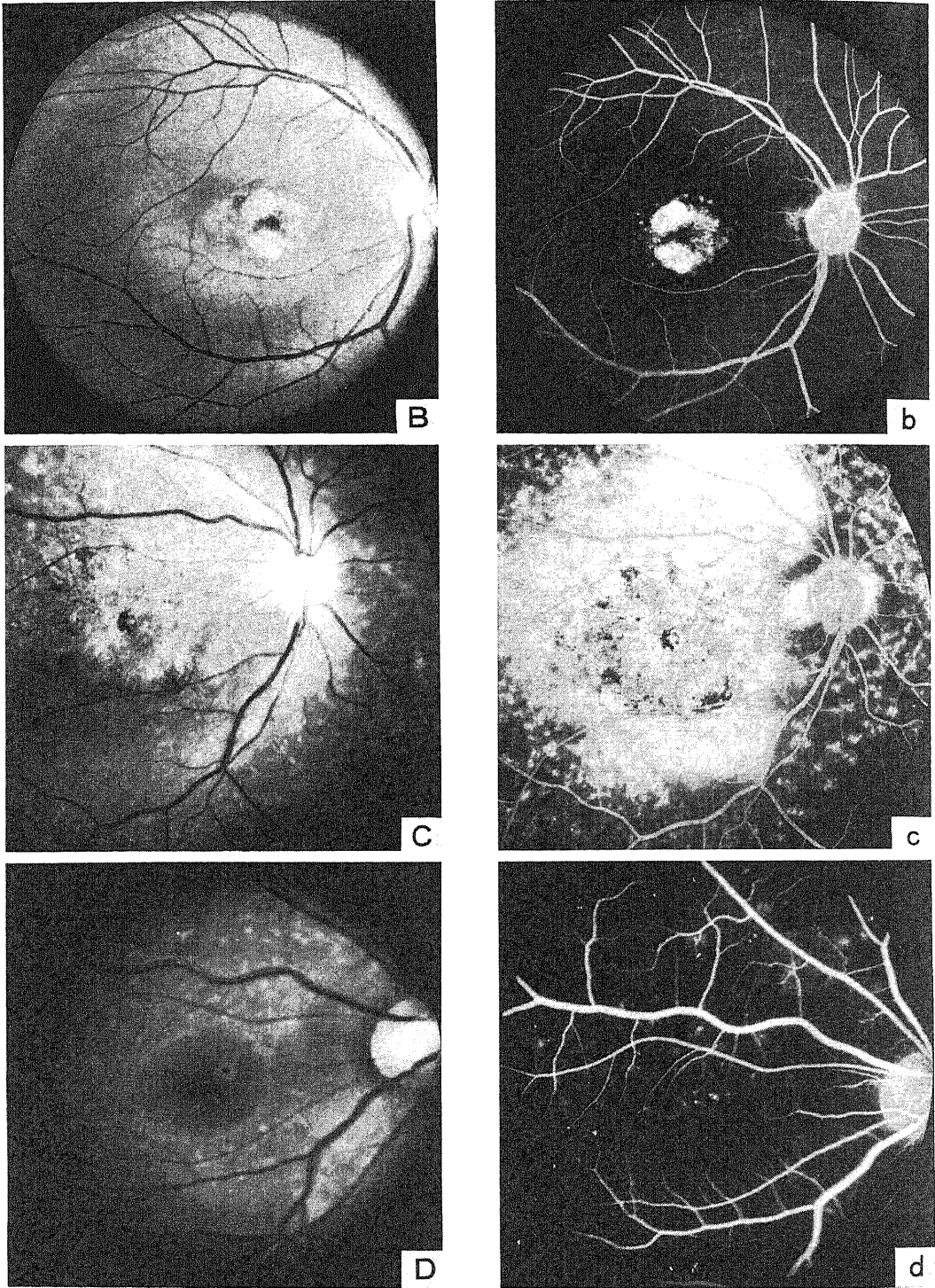


Fig. 8. Fundus appearance (A,B,C and D) and fluorescein angiographs (a,b,c and d) in patients with Stargardt's disease-fundus flavimaculatus (A and a, case II-1; B and b, case II-2; C and c, case II-3; D and d, case II-4). The different letters represent the four subgroups proposed by Noble et al (1979) based on fundus appearances.

た(表2)。

III. 卵黄様黄斑部変性症 (Best's macular dystrophy<sup>4)</sup>, BMD)

1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

症例(III-1)では両眼黄斑部に約2×3乳頭径の黄色にふちどられた嚢胞状病変を認め、偽蓄膿期<sup>21)</sup>を呈した(図10-A)。蛍光眼底造影では、卵黄様物質は fluorescein 静注前から自発蛍光を呈し<sup>22)</sup>(図10-a)、造影早期には blocked hypofluorescence による低蛍光を<sup>22)23)</sup>(図10-b)、造影後期には staining による過蛍光を呈した<sup>23)</sup>(図10-c)。

症例(III-2)は症例(III-1)の娘で、検眼鏡所見では全く異常を呈さなかったが、下記のL/D所見もとづいてBMDの保因者と見做された。

症例(III-3)では両眼の黄斑部に1/3~1/2乳頭径でほぼ円形の卵黄様の病変を認めた。蛍光眼底造影では右眼では動静脈相で卵黄様の病変に対応して淡い過蛍光を呈し、左眼では造影早期に卵黄様の病変に対応して blocked hypofluorescence を、造影後期には staining を呈した。

2. 電気生理学的所見

症例(III-1)ではOP(ΣO)は正常範囲内(右280μV, 左240μV)であったが(図3)、L/Dは両眼ともに著しく低下し、高浸透圧応答も両眼ともに正常下限未満に低下していた(表2)。症例(III-2、症例III-1の娘)ではOP(図3; ΣO: 右360μV, 左280μV)、30Hz flicker ERG(図6)および4Hz単色光ERGのoff応答急峻部振幅の分光感度(図11)はともに正常範囲内にあったが、L/Dおよび高浸透圧応答は症例(III-1)と同様両眼ともに正常下限未満に低下していた(表2)。症例(III-3)ではERGのb<sub>p</sub>波b<sub>s</sub>波、OP(ΣO: 右381μV, 左330μV)および30Hz flicker ERG(図6)はすべて正常で、4Hz単色光ERGのoff応答急峻部振幅の分光感度も正常範囲内にあった(図11)。L/Dは両眼ともに著しく低下し(表2)、高浸透圧応答およびDiamox応答はそれぞれ1眼で正常下限未満に低下していた(表2)。

IV. 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィ (foveomacular vitelliform dystrophy: adult type, FVD)

FVDはBMDと鑑別すべき疾患の一つとしてGass<sup>24)25)</sup>によって報告された。BMDとFVDはともに、1) 優性遺伝形式をとり、2) 黄斑部に卵黄様の病変を有し、3) 比較的良好な視力を保つなどの点で似かよっているが、1) 発症年齢がBMDでは若い(生後1週の乳児にすでにBMDが認められることがあり、通常は5~10才で発見されるとされる)<sup>26)</sup>の比

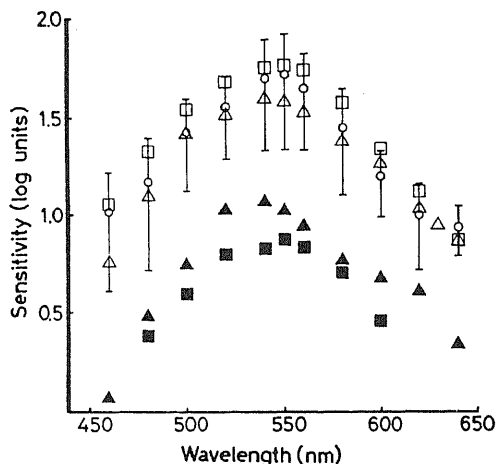


Fig. 9. Spectral sensitivity of the rapid off-response in Stargardt's disease-fundus flavimaculatus (□, △, ▲ and ■ indicate case II-1, II-2, II-3 and II-4 respectively).

べFVDでは通常30~40才代であり、2) 卵黄様の病変の大きさがBMDに比べてFVDでは1/2~1/3乳頭径と小さく、3) 卵黄様の病巣中央にBMDには通常見られない色素沈着がFVDでは見られ、4) 蛍光眼底造影でFVDでは特徴のある環状の過蛍光を呈し、5) L/D異常の程度がFVDではBMDにくらべ軽度であるなど<sup>24)~26)</sup>の点で互いに異なっている。症例(IV-1)では両眼黄斑部に約1/3乳頭径の小さな卵黄様の病巣と卵黄様の病巣中央の色素沈着を認めた(図12-A)。蛍光眼底造影では卵黄様の病巣中央の色素沈着に対応する blocked hypofluorescence による低蛍光を呈し、低蛍光巣の周囲は window defect と staining による過蛍光を呈した(図12-a)。上記の検眼鏡および蛍光眼底造影所見の特徴に加えてL/Dが正常範囲内にあったことから、症例(IV-1)はGass<sup>24)25)</sup>の報告したFVDの症例と考えられた。OP、高浸透圧応答およびDiamox応答はすべて両眼ともに正常範囲内にあった(表2)。

V. 網膜色素上皮のパターンジストロフィ pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium (以下パターンジストロフィと略)

眼底後極部の網膜深層に蝶形や網状などの種々の紋様の色素沈着を呈する疾患は、色素沈着の形の特徴にもとづいてそれぞれ網状ジストロフィ<sup>27)</sup>、蝶形ジストロフィ<sup>28)</sup>、巨大網状ジストロフィ<sup>29)</sup>および顆粒状眼底<sup>30)</sup>として報告され、それぞれ独立した疾患単位であると見做されてきた。Hsiehら<sup>31)</sup>は、同一家系内の異な



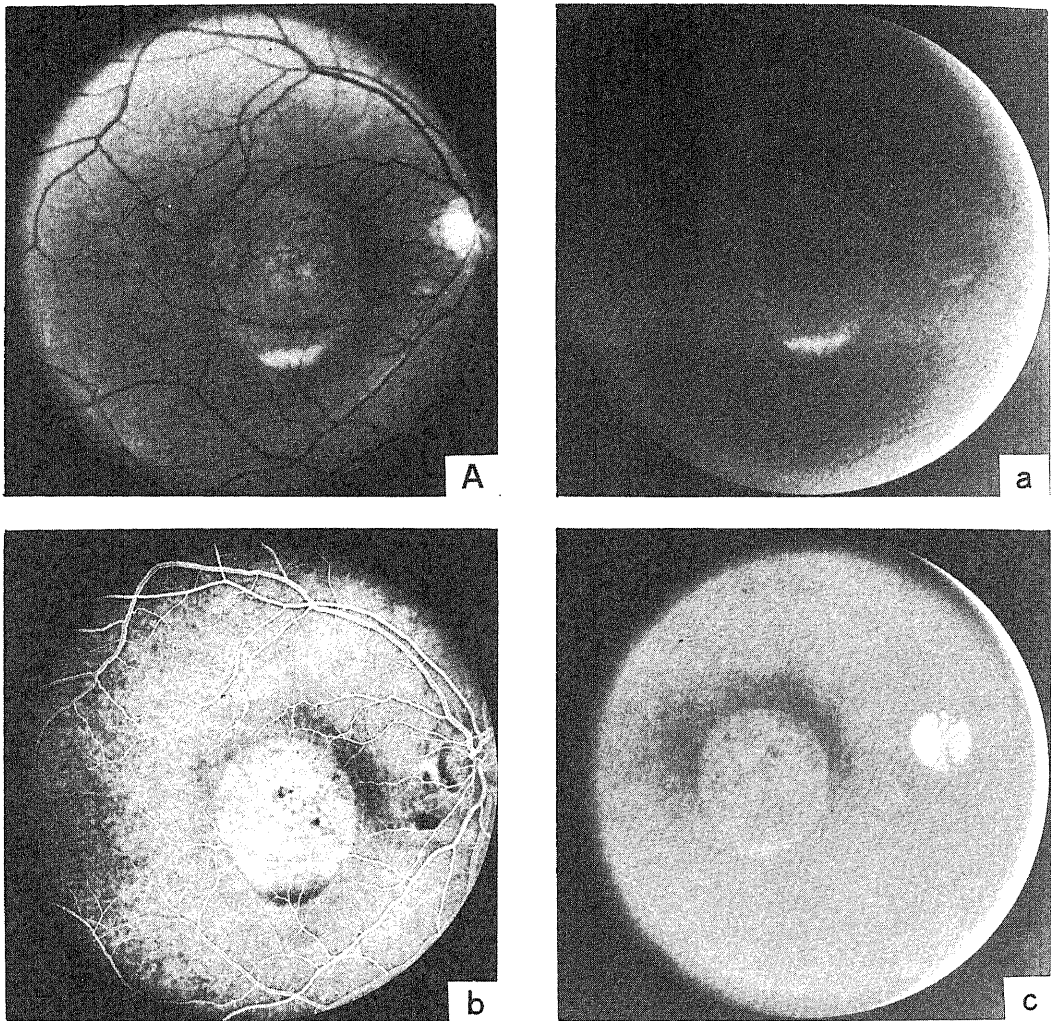


Fig. 10. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiographs (a,b and c) in a case of Best's macular dystrophy (case III-1). The fundus showed the pseudo-hypopyon stage. The vitelline substance showed the autofluorescence (a), blocked the background fluorescence (b) and revealed the staining in later stage (c).

る罹患者でそれぞれ異なる3種の形の色素沈着(蝶形、網状および巨大網状)を認めたことから、これらの種々の紋様の色素沈着を呈する疾患群をパターンジストロフィ<sup>31)32)</sup>と総称することを提唱した。

症例(V-1)では両眼黄斑部に右眼では蝶形の、左眼では網状の黄白色病変を認め、右眼の黄斑の約2乳頭径耳側および左眼の黄斑の約2乳頭径下方にそれぞれもう1カ所別に小さな蝶形の黄白色病変が存在した。蛍光眼底造影では、右眼では黄斑部および黄斑耳側の黄白色病変に対応して蝶形の(図13-a)、左眼では

黄斑部および黄斑下方の黄白色病変に対応して網状の blocked hypofluorescence を呈し(図13-b), blocked hypofluorescence の周囲は window defect による過蛍光を呈した(図13-a, b)。したがって症例(V-1)の右眼は蝶形ジストロフィの、左眼は網状ジストロフィの特徴に一致した。本症例は糖尿病性網膜症にも罹患しており、検眼鏡および蛍光眼底造影所見から Scott I あるいは A I 期(福田<sup>33)</sup>)と思われた。L/D および Diamox 応答は正常範囲内にあったが、高浸透圧応答は両眼ともに正常下限未満に低下していた(表

2).

VI. 家族性ドルーゼ (familial drusen)

家族性ドルーゼは眼底白点症や黄色斑眼底などとともに斑状網膜症候群 (flecked retina syndrome)<sup>34)</sup>と総称される。家族性ドルーゼと眼底白点症および黄色斑眼底との鑑別は主に蛍光眼底所見によってなされる<sup>35)</sup>。すなわち家族性ドルーゼでは黄色斑に一致する過蛍光を呈するのに比べ、眼底白点症では黄白色斑と特に一致しない mottled hyperfluorescence を呈する。また黄色斑眼底では特徴的な dark choroid<sup>20)</sup>を呈するのに比べ家族性ドルーゼでは dark choroid を示

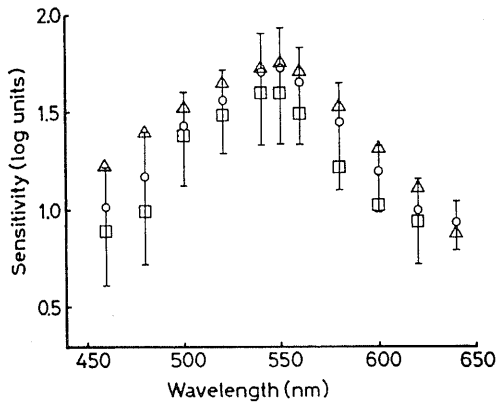


Fig. 11. Spectral sensitivity of the rapid off-response in Best's macular dystrophy (△, case III-3) and its genetic carrier (□, case III-2).

さない。家族性ドルーゼは検眼鏡所見の進行程度にもとづいて stage 1~3 の3つの病期に分類される<sup>35)</sup>。すなわちドルーゼが主に黄斑部のみに認められる stage 1, 黄斑部のドルーゼが数を増し蜂窩状を呈する stage 2 およびドルーゼが互いに融合して plaque を形成する stage 3 である。

1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

症例 (VI-1) では、両眼眼底後極部に多数の黄色斑が散在し、蜂窩状を呈した (図 14-A)。黄色斑は乳頭の耳側のみでなく鼻側にも存在し、黄斑部の黄色斑は plaque を形成していた (図 14-A)。蛍光眼底造影では、造影早期から黄色斑に一致して window defect<sup>18)</sup>による過蛍光を呈し、色素沈着に対応して blocked-hypofluorescence<sup>18)</sup>を呈した (図 14-a)。以上の検眼鏡所見および蛍光眼底造影所見から症例 (VI-1) は、家族性ドルーゼ stage 3 と考えられた。

症例 (VI-2) では両眼眼底の乳頭鼻側を含む後極部に多数の灰白色斑状病変が散在した。灰白色斑は互いに融合し、plaque を形成していたことから、症例 (VI-2) もまた症例 (VI-1) と同様に家族性ドルーゼ stage 3 と診断された。

症例 (VI-3) では両眼の乳頭鼻側を含む後極部に、小さな円形の黄色斑が多数散在し、家族性ドルーゼ stage 2 に該当した。

2. 電気生理学的所見

症例 (VI-1) では ERG の OP ( $\Sigma O$ ; 右  $150 \mu V$ , 左  $180 \mu V$ ) は正常下限であったが、30 Hz flicker ERG の振幅は減弱し、4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部

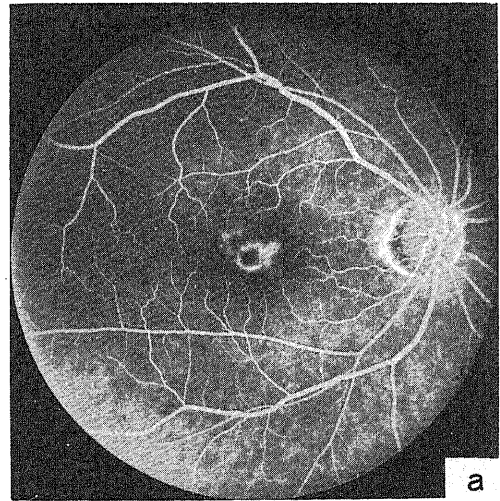
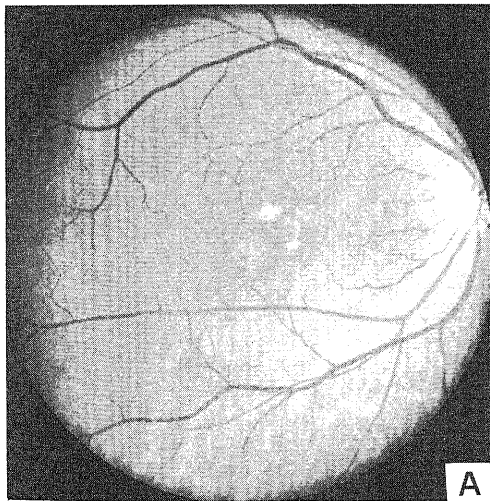


Fig. 12. Fundus appearance (A) and fluorescein angiograph (a) in a case of foveomacular vitelliform dystrophy (case IV-1).

振幅の分光感度も低下していた(図15). 高浸透圧応答は両眼ともに正常下限未満に低下していた(表2).

症例(VI-2)ではERGの $b_p$ 波,  $b_s$ 波, OP( $\Sigma$ : 右111 $\mu$ V, 左142 $\mu$ V)および30 Hz flicker ERG振幅は減弱し, 4 Hz単色光ERGのoff応答急峻部振幅も減弱しその分光感度も低下していた(図15). L/Dは右眼で正常下限未満に低下し(表2), Diamox応答は両眼ともに正常範囲内にあったが, 両眼の高浸透圧応答は正常下限未満に低下していた(表2).

症例(VI-3)ではOP( $\Sigma$ : 右190 $\mu$ V, 左150 $\mu$ V)は正常範囲内にあった. L/Dは右眼で正常, 左眼で正常下限であったが(表2), 高浸透圧応答は両眼ともに正常下限未満に低下していた(表2).

#### VII. 進行性錐体ジストロフィ (progressive cone dystrophy, PCD)

PCDは, 自覚的には進行性の視力低下, 進行性の重篤な色覚障害および正常ないし正常に近い暗順応を主徴とし, 電気生理学的には ERGの明所視成分(x波,

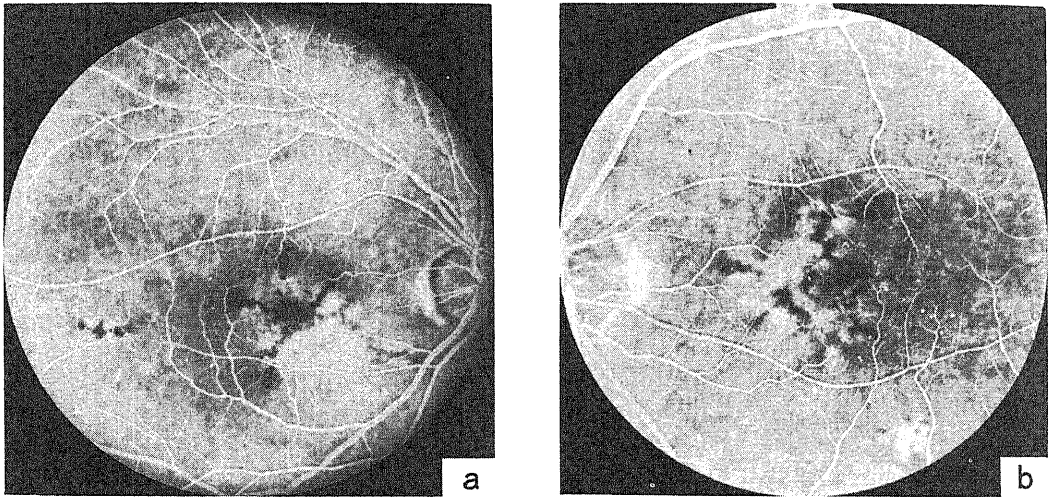


Fig. 13. Fluorescein angiograph (a, right eye; b, left eye) in a case of pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium (case V-1). There are two butterfly-shaped lesions in the macula of the right eye.

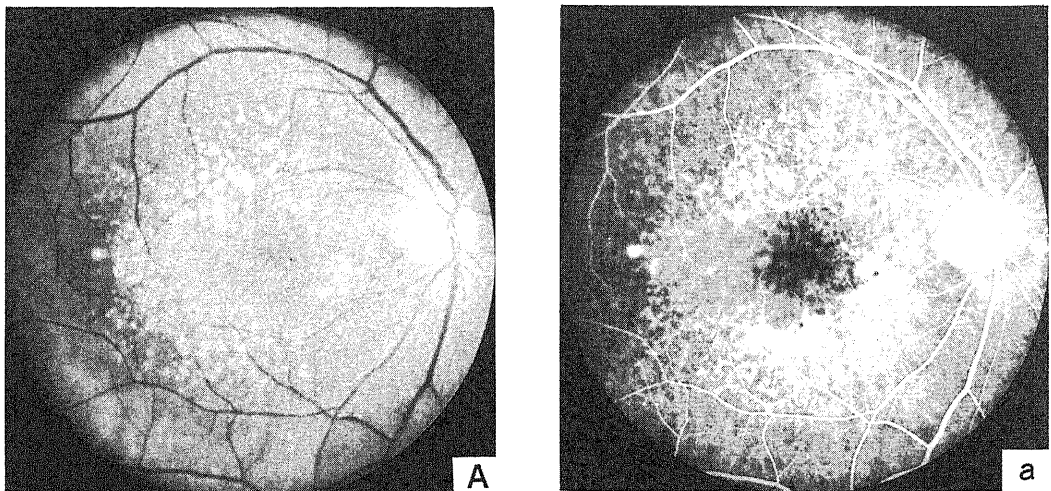


Fig. 14. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiograph (a) in a case of familial drusen (case VI-1).

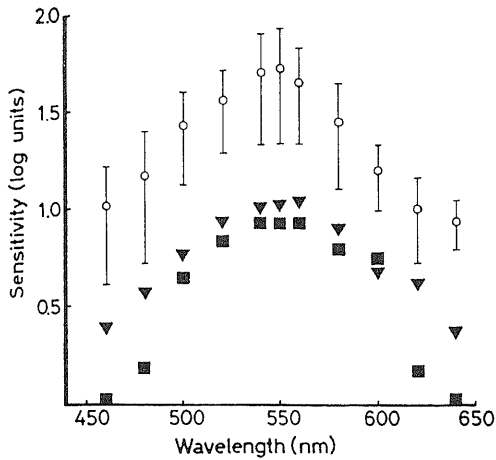
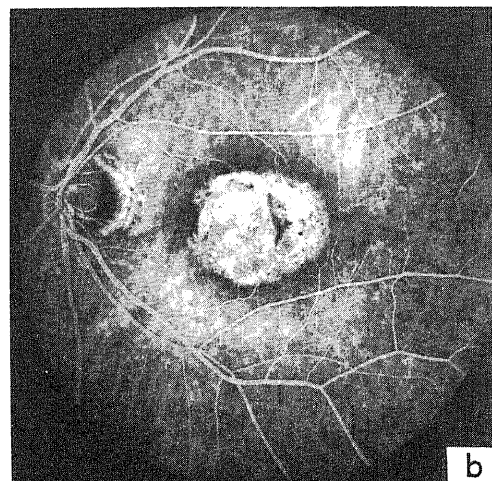
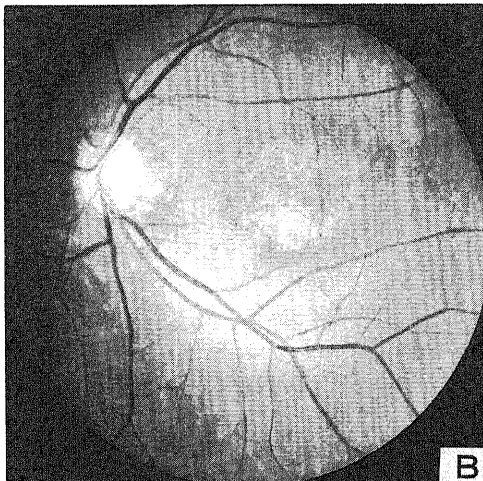
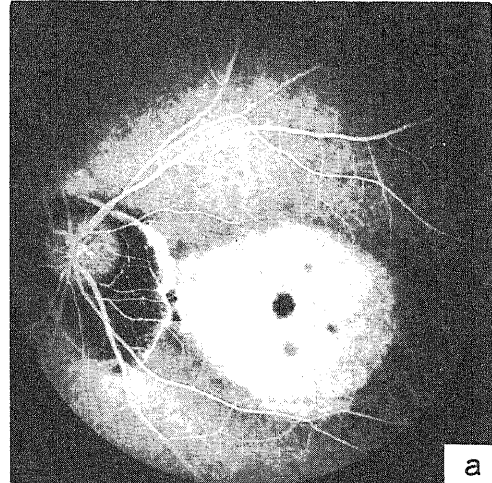
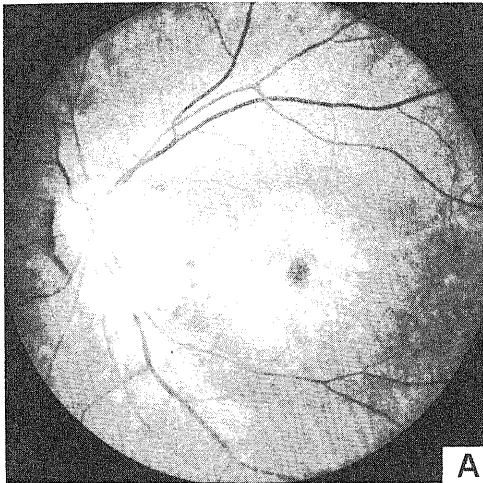


Fig.15. Spectral sensitivity of the rapid off-response in familial drusen (■, case VI-1; ▼, case VI-2).

30 Hz flicker ERG など) の選択的障害を特徴とするとされる<sup>36)-38)</sup>。PCDは検眼鏡的には標的黃斑症型、脈絡膜血管萎縮症型および瀰慢性色素塊型のいずれかの黄斑部病変を呈するか<sup>36)37)39)</sup>、または検眼鏡的にも蛍光眼底造影的にも全く異常を呈しないとされる<sup>40)41)</sup>。PCDの診断は、PCDの機能的特徴を有する症例に対してなされるのであり、PCDの検眼鏡的特徴は、PCD症例の発見の際の一助とはなるがPCDの診断のための決定的意義をもたない。

PCDとPCDに杆体系の障害をも伴う進行性錐体杆体ジストロフィ (progressive cone-rod dystrophy, PCRD)との関係においては、それぞれを別の疾患単位として区別する考えと、PCDとPCRDの違いを単に進行程度の違いとみなしてPCDとPCRDをあわせて同一疾患単位とする考え<sup>37)</sup>の2つがある。本報では杆





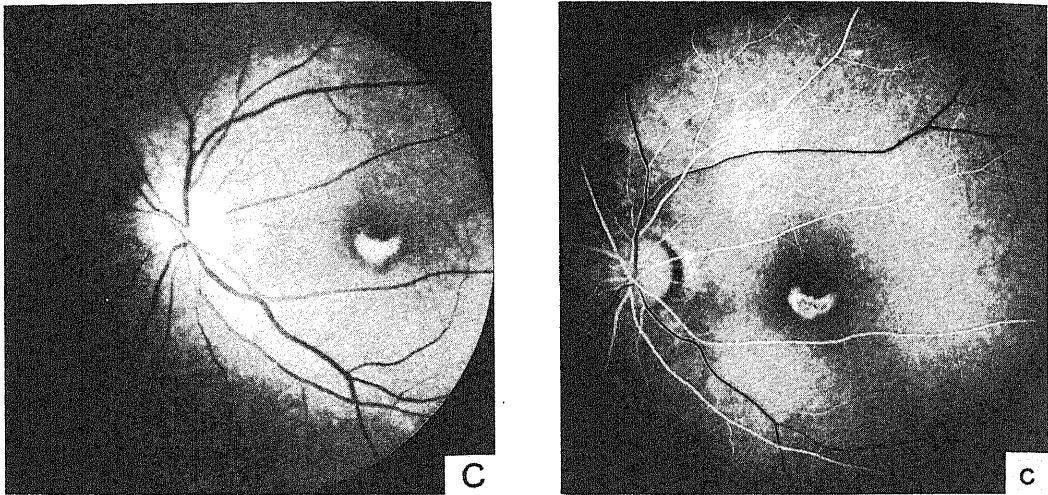


Fig. 16. Photographs of the fundus (A,B and C) and fluorescein angiographs (a,b and c) in progressive cone dystrophy (A and a, case VII-2; B and b, case VII-4; C and c, case VII-5).

体系障害を伴わないところのPCD症例および錐体系障害に比べて杆体系障害の極めて軽微なPCRD症例に検索対象を限った。

#### 1. 一般臨床所見

症例(VII-1~7)の7症例全例において両親に血族結婚はなく、全例が孤発例と考えられた。検眼鏡所見では症例(VII-1, 2, 5および6)は標的黃斑症(VII-2, 図16-A,a; VII-5, 図16-C,c), 症例(VII-3および4)は脈絡膜血管萎縮病変(VII-4: 図16-B,b)を呈し, 症例(VII-7)では後極部全体に顆粒状のRPE萎縮病変を呈した。石原式, H-R-Rの仮性同色表による色覚検査では, 全例で全色盲様所見を呈した。anomaloscope検査では症例(VII-2, 3および6)でVerriestの分類<sup>44)</sup>による後天性赤緑異常type 1に, 症例(VII-4および5)で後天性青黄異常に対応した。Lanthony's new color testでは症例(VII-4, 図17-A; VII-5, 図17-B)でともに後天性青黄異常に対応して中性色帯がみられ, 配列検査では症例(VII-4および5)でともにscotopic axisを示した(図17-A,B)。自覚的暗順応最終閾値は症例(VII-1~6)では正常範囲内にあり, 症例(VII-7)では正常者の最終閾値に比べ約1.0 log上昇していた。Goldmann視野計による周辺視野検査では症例(VII-1~6)では正常であり, 症例(VII-7)では約50度に求心性に狭窄していた。

#### 2. 電気生理学的所見

1 Luxの全視野照射によって得られた $b_s$ 波は症例

(VII-1~7)の全例で正常であった(図18)。症例(VII-1~7)の全例でx波は正常対照に比べ著しく減弱していた(図19)。30 Hz flicker ERG振幅もまた症例(VII-1~7)の全例で減弱し, 頂点潜時は延長していた(図20)。 $b_s$ 波が正常範囲内にとどまり, x波や30 Hz flicker ERGに異常を呈したことから, 症例(VII-1~7)で電気生理学的にかなりの広範囲にわたる錐体系の選択的障害の存在が示唆された。以上までの機能検査所見の特徴によって, 症例(VII-1~7)はPCDと診断された。これらのPCDの症例では視細胞外節レベルでの検査法であるERPの $R_2$ 振幅が著しく減弱しており(図7), さらに錐体機能検査法である4 Hz単色光ERGのoff応答急峻部振幅が減弱し, その分光感度が測定したすべての波長域で低下していたことから(図21), これらのPCDの症例におけるx波や30 Hz flicker ERGなどのERGの明所視成分の減弱の発端すなわち錐体系障害の原因が錐体外節レベルに存在すると考えられた。OP( $\Sigma$ )は症例(VII-2)の右眼で正常下限にとどまった以外, 症例(VII-2)の左眼および症例(VII-1, 3, 4, 5, 6および7)の両眼で正常下限未満に低下していた(図3; VII-1: 右70  $\mu$ V, 左80  $\mu$ V; VII-2: 右170  $\mu$ V, 左130  $\mu$ V; VII-3: 右77  $\mu$ V, 左118  $\mu$ V; VII-4: 右136  $\mu$ V, 左144  $\mu$ V; VII-5: 右80  $\mu$ V, 左76  $\mu$ V; VII-7: 両眼ともに測定不能)。これらのPCDの症例は4 Hz単色光ERG波形やsingle flashによるERG波形の特徴にもとづいて以下のように2つに分けられるか

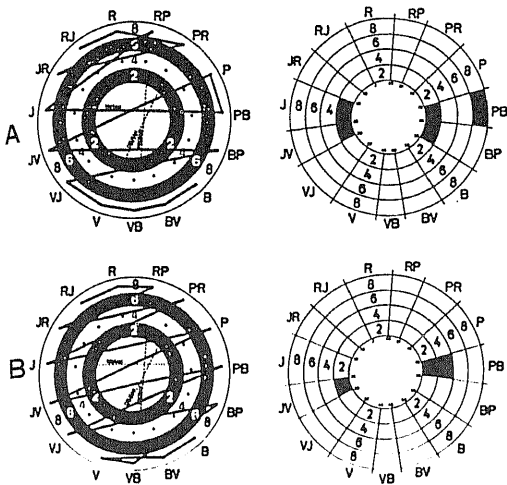


Fig. 17. Lanthony's new color test of progressive cone dystrophy (A, case VII-4; B, case VII-5).

にみえ、それぞれを PCD type 1 および PCD type 2 と以下では仮称する。すなわち PCD type 1 (症例 VII-1~4) では、4 Hz 単色光 ERG 波形において off 応答急峻部振幅の減弱の程度にほぼ対応して a 波、b<sub>p</sub> 波が減弱し、したがって off 応答急峻部振幅に対する b<sub>p</sub> 波振幅の比は正常とさほど相違しなかった (図 22)。一方 type 2 (症例 VII-5~7) では、off 応答急峻部振幅の減弱程度に対する b<sub>p</sub> 波の減弱が type 1 以上に著しく (図 22)、したがって off 応答急峻部振幅に対する b<sub>p</sub> 波振幅の比は正常者や PCD type 1 に比べ小さかった。single flash による ERG 波形 (図 3) においても上記の傾向が認められた。すなわち type 1 の症例 (VII-2, 4) の single flash ERG は、4 Hz ERG (図 22) におけると同様正常者の ERG を全体に低振幅にした波形を呈しており、一方 type 2 の症例 (VII-5) では a 波は正常とほぼ変わらないにもかかわらず OP が type 1 (症例 VII-2, 4) 以上に減弱していた (図 3)。type 2 (症例 VII-5) では a 波がほぼ正常大であるにもかかわらず OP が type 1 (症例 VII-2, 4) 以上に減弱していることから、type 1 と type 2 が互いに移行するとは考えにくく、電気生理学的に 2 つに分けられるように思われた。PERG では PCD type 1 の症例 (VII-4) および PCD type 2 の症例 (VII-5) でともに、頂点潜時 50 msec 前後の陽性波、および 100 msec 前後の陰性波はともに著しく減弱していた (図 23-A)。PVER (図 23-B) においても PCD type 1 の症例 (VII-4) および PCD type 2 の症例 (VII-5) で、それぞれ 0.6, 0.7 の良好な中心視力を有するにもかかわらず、著しく減弱していた。L/D、高浸透圧

応答および Diamox 応答は症例 (VII-1~6) で両眼ともに正常範囲内にあり、症例 (VII-7) では Diamox 応答は正常範囲内にあったが、L/D および高浸透圧応答は両眼ともに正常下限未満に低下していた (表 3)。

### VIII. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ (central areolar choroidal dystrophy, CACD)

CACD は、黄斑部に進行性の RPE および脈絡膜毛細管板の萎縮性病変をきたす疾患とされる<sup>45-49)</sup>。CACD の遺伝型式として、常染色体優性および常染色体劣性の両方の報告が<sup>45)</sup>ある。CACD の初期では、検眼鏡所見で明らかな病変をみとめないが蛍光眼底造影所見で黄斑部の mottled hyperfluorescence を呈し、進行すると中心窩を中心とした輪紋状の RPE および脈絡膜毛細管板の萎縮様所見 (標的様黄斑症) を呈し、さらに進行すると数乳頭径の大きさの円形の萎縮性病変となるとされる<sup>49)50)</sup>。CACD の診断には、CACD と同様の萎縮性黄斑部病変を呈するところの Stargardt 病-黄色斑眼底群および PCD との鑑別が必要である。Stargardt 病-黄色斑眼底群では蛍光眼底造影所見で dark choroid<sup>20)</sup>を呈するのに比べ、CACD では、dark choroid を示さない。PCD では x 波や 30 Hz flicker ERG などの ERG の明所視成分の選択的障害を呈する<sup>37)38)</sup>のに比べ、CACD では通常 ERG に著しい異常をきたさない<sup>45)</sup>。

#### 1. 一般臨床所見

症例 (VIII-1~4) のうち (VIII-1) では両親にイトコ結婚があり、(VIII-2) では、父および姉にこの症例と同様の黄斑部異常があり、(VIII-3) では、父にこの症例と同様の黄斑部異常があり、(VIII-4) は孤発例であった。検眼鏡所見では症例 (VIII-1, 4) は脈絡膜萎縮性病変 (VIII-1, 図 24-A,a; VIII-4, 図 24-C,c)、症例 (VIII-2, 3) は標的様黄斑症を呈した (VIII-3, 図 24-B,b)。仮性同色表による色覚検査では症例 (VIII-3) では異常なく、症例 (VIII-1, 2, 4) では軽度~中等度の非特異的異常を呈した。Panel D-15 は全例で passing ないしは minor errors にとどまった。自覚的暗順応最終閾値は全例で正常範囲内にあり、Goldmann 視野計による周辺視野検査においても全例で異常を認めなかった。

#### 2. 電気生理学的所見

b<sub>s</sub> 波は全例で正常であり (図 18)、OP (図 3; VIII-1: 右 310 μV, 左 320 μV; VIII-2: 右 364 μV, 左 310 μV; VIII-3: 右 280 μV, 左 284 μV; VIII-4: 右 200 μV, 左 204 μV)、x 波 (図 19) および 30 Hz flicker ERG (図 20) はすべて全例で正常範囲内にあった。4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部振幅は測定したすべての波長域で正常範囲内にあり、その分光感度 (図

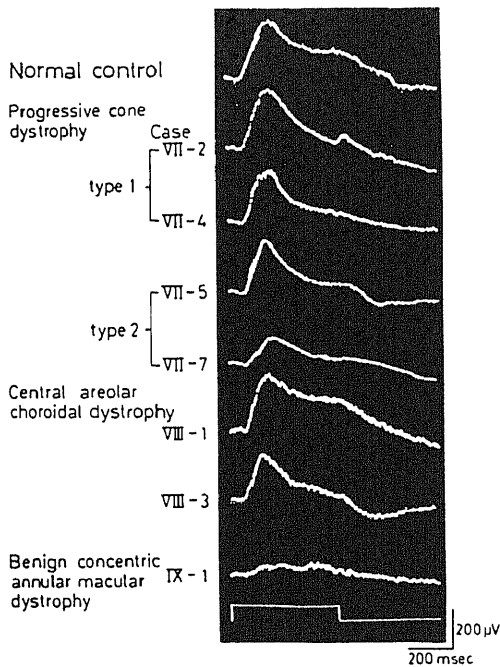


Fig. 18. Scotopic b-wave elicited by a full-field illumination (1 lux at the cornea). The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with VII progressive cone dystrophy, VIII central areolar choroidal dystrophy and IX benign concentric annular macular dystrophy.

25) も全例で正常範囲内にあった。症例 (VIII-1) の PERG および PVER はともに正常範囲内にあった (図 23-A,B)。L/D, 高浸透圧応答および Diamox 応答 (表 3) は全例で正常範囲内にあった。

#### IX. 良性中心輪状黄斑ジストロフィ (benign concentric annular macular dystrophy,<sup>51)</sup> BCAMD)

BCAMD は、常染色体優性遺伝型をとりながらも、過去に報告された常染色体優性遺伝の原発性黄斑部変性症 (BMD<sup>4)</sup>, 蝶形黄斑ジストロフィ<sup>28)</sup>, 家族性ドルーゼ<sup>35)</sup>, PCD<sup>37)</sup> および CACD<sup>45)</sup> のそれぞれの特徴のいずれにも該当しないことから、新たな常染色体優性遺伝の原発性黄斑部変性症として 1974 年に Deutman によって初めて報告された<sup>51)</sup> 疾患である。1974 年の Deutman の報告<sup>51)</sup> では、BCAMD の特徴として、1) 常染色体優性遺伝型をとり、2) 検眼鏡所見では標的様黄斑症を呈し、3) 比較的良好な中心視力を保ち、4) PCD にみられるような重篤な色覚異常を示さないなどが指摘された。しかしながら同一症

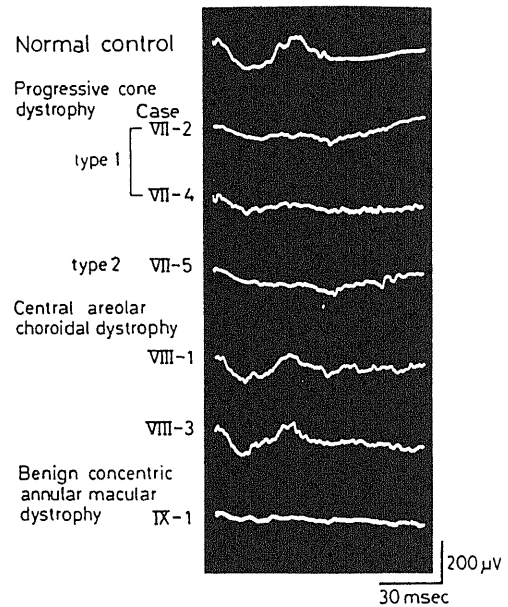


Fig. 19. The x-wave. The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with VII progressive cone dystrophy, VIII central areolar choroidal dystrophy and IX benign concentric annular macular dystrophy. A neutral 1.5 log density filter and a Wratten No.92 (Kodak) were placed in the stimulus pathway. The amplifier time constant was 0.3 sec.

例のその後の 10 年間の経過観察がなされた<sup>52)</sup> 結果、BCAMD では、1) 視力は進行性に低下し、2) 色覚障害や周辺視野障害が進行し、3) 眼底周辺部に骨小体様色素沈着が出現し、4) 電気生理学的に錐体系および杆体系の両者がともに障害されるなどが明らかとなった。

#### 1. 一般臨床所見

BCAMD と思われる症例 (IX-1) と (IX-2) は親子であり常染色体優性遺伝が疑われた。父である症例 (IX-2) に比べ息子である症例 (IX-1) で症状は重篤であった (表 3)。検眼鏡所見では症例 (IX-1, 2) でともに標的様黄斑症を呈した (IX-1, 図 26-A; IX-2: 図 27-A)。症例 (IX-2) では眼底周辺部に異常を認めなかったが、症例 (IX-1) では、赤道部から周辺部にかけて RPE の脱色素様病変と骨小体様色素沈着を認めた。蛍光眼底造影では、症例 (IX-1, 2) でともに標的様黄斑症に対応して window defect による過螢光を呈し (図 26-a, 27-a), その周囲に点状の過螢光を認めた。症例 (IX-1) では major vessel

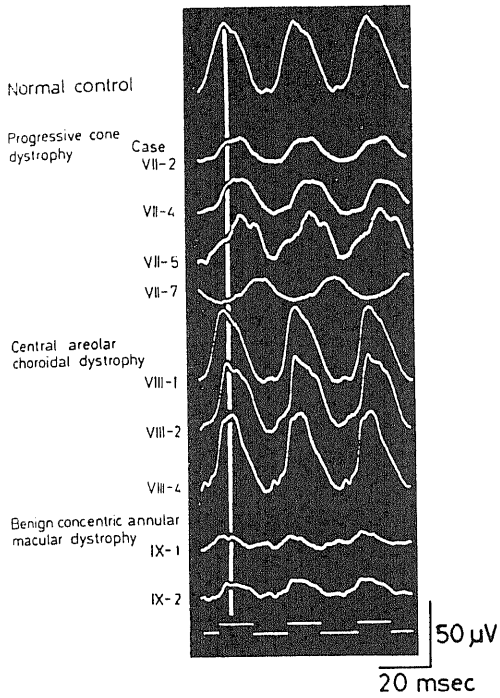


Fig. 20. 30 Hz flicker ERG. The uppermost recording is a normal control. The traces in descending order are responses from patients with VII progressive cone dystrophy, VIII central areolar choroidal dystrophy and IX benign concentric annular macular dystrophy.

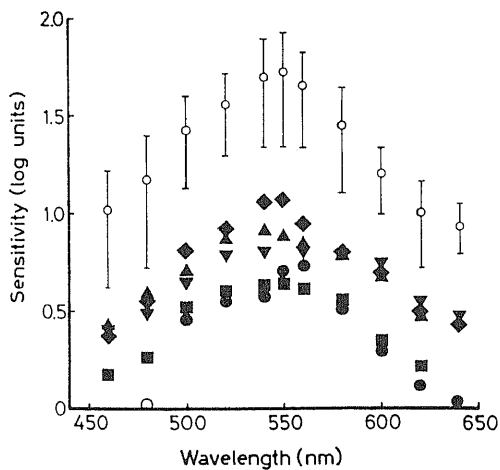


Fig. 21. Spectral sensitivity of the rapid off-response in progressive cone dystrophy (●, case VII-2; ◆, case VII-3; ■, case VII-4; ▲, case VII-5; ▼, case VII-7).

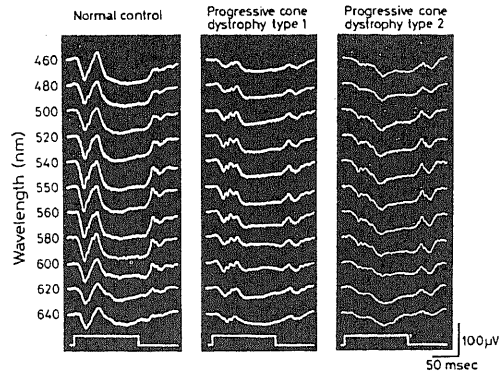


Fig. 22. The ERG evoked by monochromatic rectangular stimuli in various subjects: normal (left column), progressive cone dystrophy type 1 (middle column, case VII-4) and type 2 (right column, case VII-5). In both cases of progressive cone dystrophy, the rapid off-response was reduced in amplitude at all wavelengths tested. Although the rapid off-response was diminished to nearly the same degree in both type 1 and type 2, the photopic b-wave was more greatly suppressed in type 2 than type 1.

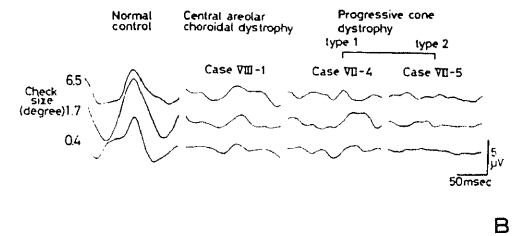
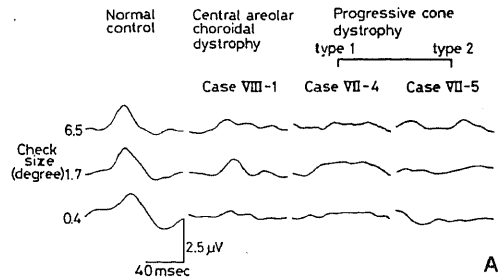


Fig. 23. Pattern ERG (A) and pattern VER (B) in various subjects: from left to right, normal, VIII central areolar choroidal dystrophy (case VIII-1), VII progressive cone dystrophy type 1 (case VII-4) and type 2 (case VII-5).



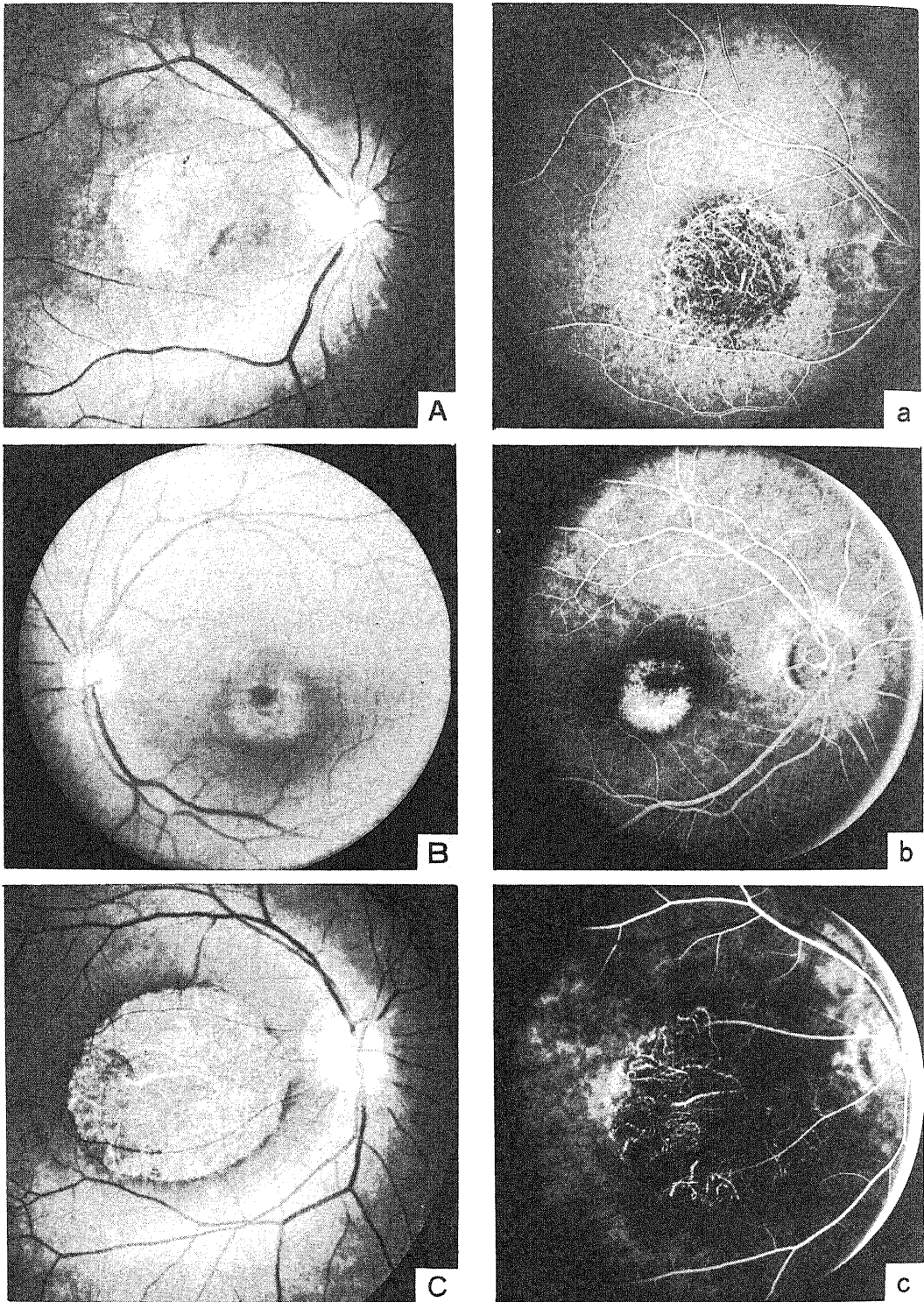


Fig. 24. Photographs of the fundus (A,B and C) and fluorescein angiographs (a,b and c) in central areolar choroidal dystrophy (A and a, case VIII-1; B and b, case VIII-3; C and c, case VIII-4).

Table 3. Electrophysiological findings in primary macular dystrophies (progressive cone dystrophy, central areolar choroidal dystrophy, benign concentric annular macular dystrophy) and some macular diseases (central serous chorioretinopathy and senile disciform macular degeneration)

Primary macular dystrophies & some macular diseases	Age (yrs)	Sex	Corrected Visual Acuity	Fundus Appearance	ERG	EOG				
						L/D	Hyperosmolarity Response(%)	Diamox Response (%)		
VII Progressive cone dystrophy										
type 1	VII-1	48	M	R L	0.15 0.1	BE	OP* b <sub>s</sub> <sup>o</sup> b <sub>p</sub> * 30Hz ERG* rapid off*	2.17 2.04	37.1 35.4	35.4 32.4
	VII-2	43	M	R L	0.4 0.3	BE	ERP* OP* b <sub>p</sub> * b <sub>s</sub> <sup>o</sup> 30Hz ERG* rapid off*	2.60 1.82	38.0 31.0	54.0 49.0
	VII-3	61	M	R L	0.5 0.06	CA	OP* b <sub>s</sub> <sup>o</sup> b <sub>p</sub> * 30Hz ERG* rapid off*	2.55 2.31	33.5 37.7	32.5 35.5
	VII-4	44	M	R L	0.6 0.1	CA	ERP* OP* b <sub>p</sub> * b <sub>s</sub> <sup>o</sup> 30Hz ERG* rapid off*	2.18 2.00	35.0 30.0	49.0 46.0
type 2	VII-5	35	M	R L	0.7 0.7	BE	ERP* OP* b <sub>p</sub> * b <sub>s</sub> <sup>o</sup> 30Hz ERG* rapid off*	1.85 1.77	32.0 35.0	48.0 47.0
	VII-6	18	M	R L	0.2 0.06	BE	OP* b <sub>p</sub> * b <sub>s</sub> <sup>o</sup> 30Hz ERG* rapid off*	1.77 1.67	44.3 35.5	37.8 33.7
	VII-7	38	M	R L	0.02 0.02	PC	ERP* OP* b <sub>p</sub> * b <sub>s</sub> <sup>o</sup> 30Hz ERG* rapid off*	1.21* 1.42*	6.8* 3.5*	52.0 53.0
VIII Central areolar choroidal dystrophy										
VIII-1	56	F	R L	0.06 0.06	CA	b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> OP <sup>o</sup> 30Hz ERG <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>	2.14 1.88	36.0 25.0	47.0 35.0	
VIII-2	33	M	R L	0.2 0.3	BE	b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> OP <sup>o</sup> 30Hz ERG <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>	1.87 1.87	36.6 39.0	37.5 41.9	
VIII-3	50	M	R L	0.3 0.5	BE	b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> OP <sup>o</sup> 30Hz ERG <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>	2.25 2.35	32.0 32.0	39.0 38.0	
VIII-4	51	M	R L	0.06 0.06	CA	b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> OP <sup>o</sup> 30Hz ERG <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>	1.85 1.90	36.4 37.6	42.2 40.5	
IX Benign concentric annular macular dystrophy										
IX-1	33	M	R L	0.3 0.5	BE	b <sub>s</sub> * OP* ERP* b <sub>p</sub> * 30Hz ERG* rapid off*	1.19* 1.22*	11.7* 16.0*	40.9 42.3	
IX-2	60	M	R L	1.0 0.9	BE	b <sub>s</sub> * OP* b <sub>p</sub> * 30Hz ERG* rapid off*	2.19 1.67	33.6 31.6*	44.7 44.4	
X Central serous chorioretinopathy										
X-1	38	M	R L	1.5 1.5			2.00 1.92	36.5 33.3		
X-2	48	M	R L	0.4 1.0			2.05 2.23	32.8 37.0		
X-3	50	M	R L	0.4 1.2			1.76 1.71	36.9 38.4		
X-4	42	M	R L	1.2 1.5			2.09 2.20	27.4 44.3		
X-5	45	M	R L	0.9 1.2				34.0 45.4		
X-6	44	M	R L	1.2 0.5			2.74 2.24	40.0 33.9		
X-7	37	M	R L	1.2 0.6			2.02 1.70	24.8 23.2		
X-8	43	M	R L	1.0 0.6				25.8 33.3		
XI Senile disciform macular degeneration										
XI-1	65	M	R L	0.3 CF		OP <sup>o</sup> b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>				
XI-2	69	M	R L	0.04 1.2		OP <sup>o</sup> b <sub>p</sub> <sup>o</sup> b <sub>s</sub> <sup>o</sup> rapid off <sup>o</sup>	2.25 2.73	36.9 40.4	44.1 39.4	
XI-3	58	F	R L	0.1 1.0		OP <sup>o</sup>	1.59 2.06	30.9 35.5	47.8 45.0	

BE, bull's eye maculopathy; CA, choroidal vascular atrophy; PC, pigment clumping. The normal range for the hyperosmolarity response is from 33.4 to 51.8 percent in cases (IX-1~2) and from 22.9 to 45.9 percent in the other cases.

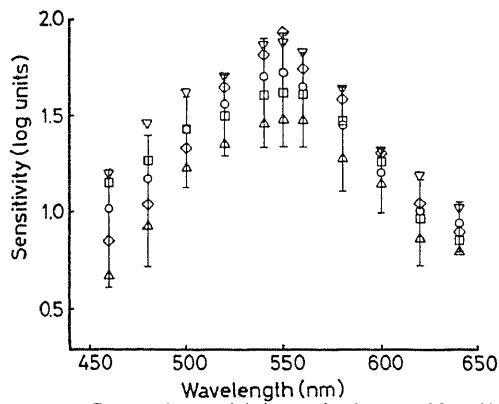


Fig. 25. Spectral sensitivity of the rapid off-response in central areolar choroidal dystrophy (□, case VIII-1; ▽, case VIII-2; △, VIII-3; ◇, case VIII-4).

archadeの外側から周辺部にかけてRPEの萎縮性変化を意味する mottled hyperfluorescence を呈し、骨小体様色素沈着に対応して blocked hypofluorescence を示した (図 26-a,b,c). 自覚的暗順応最終閾値は症例 (IX-1, 2) でともに正常範囲内であった. Panel D-15 は症例 (IX-1, 2) でともに passing であったが, 100hue test の総偏差値は症例 (IX-1) では右眼 145, 症例 (IX-2) では右眼 195, 左眼 283 と異常を呈し, 症例 (IX-1, 2) でともに明瞭な tritan pattern を示した. Goldmann 視野計による周辺視野検査では, 症例 (IX-2) では正常範囲内にあったが, 症例 (IX-1) では約 50 度に求心性に狭窄していた.

## 2. 電気生理学的所見

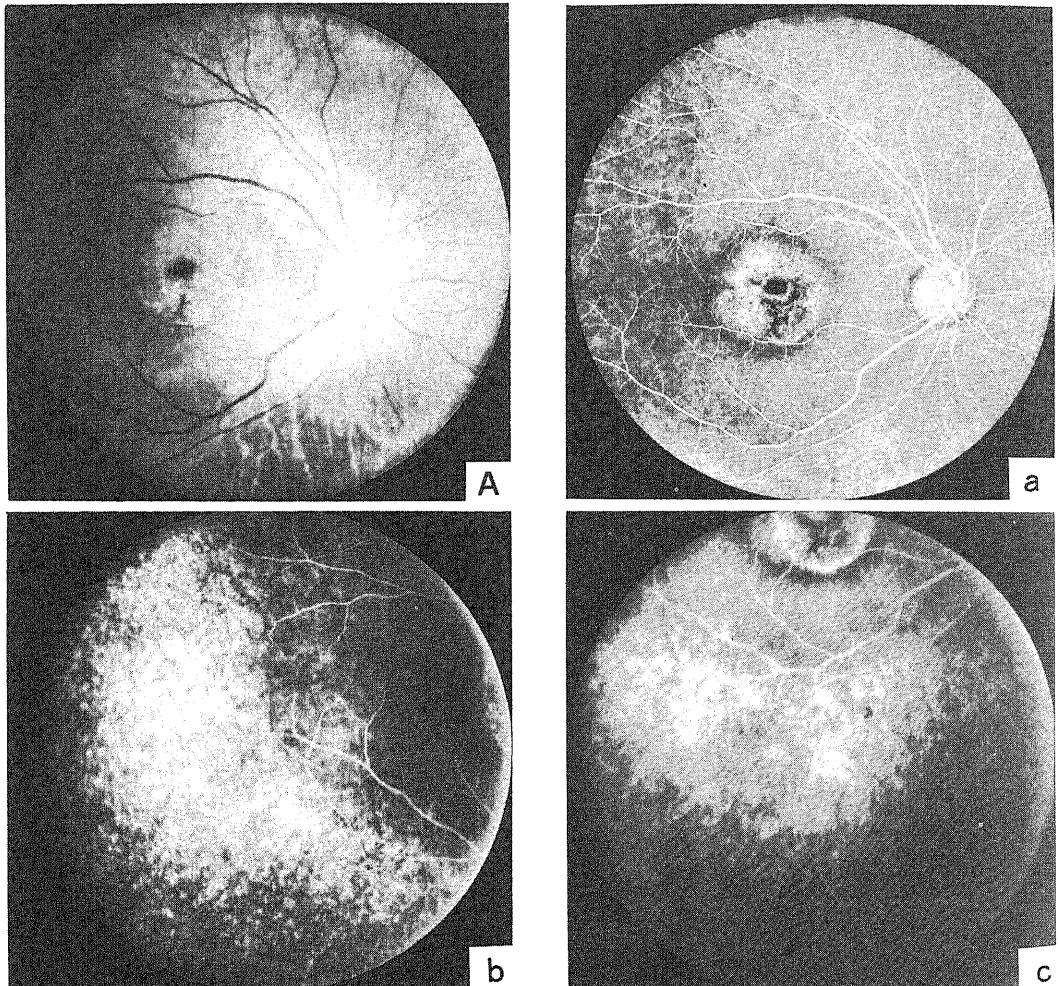


Fig. 26. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiographs (a,b and c) in benign concentric annular macular dystrophy (case IX-1). Note the transmitted hyperfluorescence in the fovea and outside the major vessel archades.

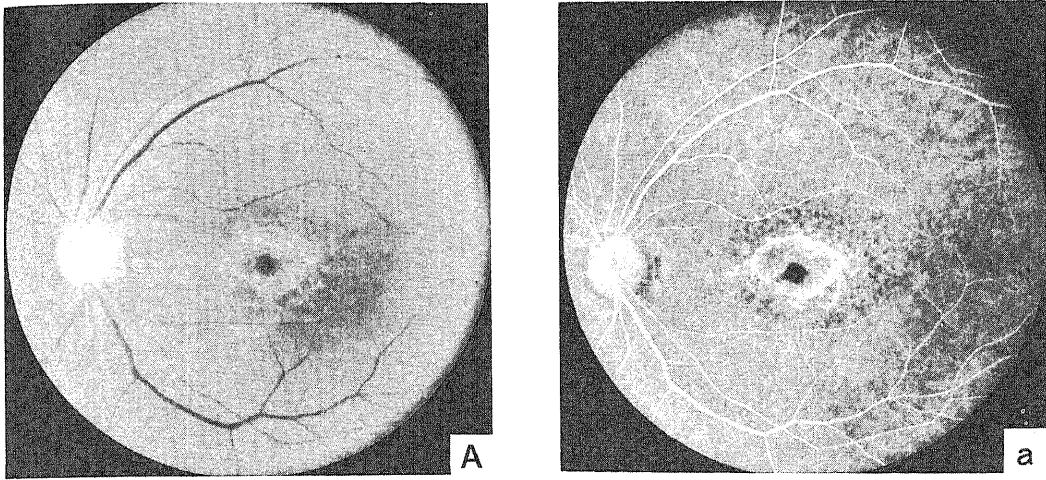


Fig. 27. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiograph (a) in benign concentric annular macular dystrophy (case IX-2). The fundus appearance resembled that in Stargardt's disease. The fluorescein angiograph, however, never revealed the obscured background fluorescence which occurs in Stargardt's disease (Fig. 8a,b,c and d).

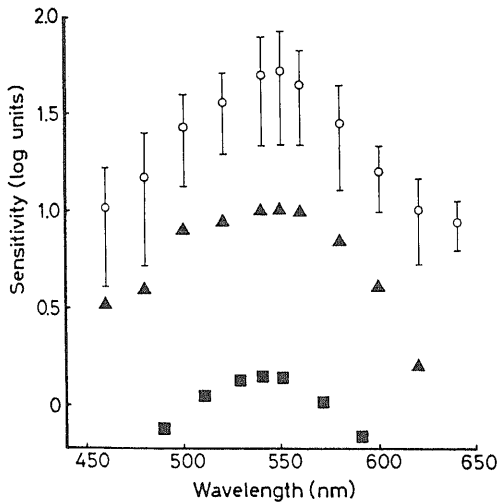


Fig. 28. Spectral sensitivity of the rapid off-response in benign concentric annular macular dystrophy (■, case IX-1; ▲, case IX-2).

bs波は症例 (IX-1) では著しく減弱し (図 18), 症例 (IX-2) でも減弱していた。以上までの臨床所見にもとづいて症例 (IX-1, 2) は BCAMD の家系と考えられた。症例 (IX-1, 2) でともに OP (ΣO) は減弱し (図 3; IX-1 : 右 60 μV, 左 76 μV; IX-2 : 右 124 μV, 左 124 μV), 30 Hz flicker ERG は潜

時の延長を伴わない振幅の減弱を呈した (図 20)。4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部振幅およびその分光感度は症例 (IX-1, 2) でともに低下していた (図 28)。4 Hz 単色光 ERG の a 波および b 波の頂点潜時に著しい延長を認めなかった。Diamox 応答は症例 (IX-1, 2) でともに正常範囲内にとどまったが、L/D は症例 (IX-1) の両眼で正常下限未満に低下し、高浸透圧応答は症例 (IX-1) の両眼および症例 (IX-2) の左眼で正常下限未満に低下していた (表 3)。

X. 中心性脈絡性脈絡網膜症 (以下中心性脈絡網膜症と略)

中心性脈絡網膜症例の中には黄斑部に卵黄様ないしは囊胞様の病変を呈することもあるので、卵黄様ないしは囊胞様の病変を呈する BMD の診断に際して中心性脈絡網膜症例との鑑別が必要となることがある。中心性脈絡網膜症の 8 症例 (右眼罹患 5 例, X-1~5; 左眼罹患 3 例, X-6~8) では、L/D は施行した 6 例 12 眼すべてで正常範囲内にあり、高浸透圧応答は施行した 8 例 16 眼すべてで正常範囲内にあった (表 3)。したがって中心性脈絡網膜症では電気生理学的には RPE に広範囲の著しい異常は存在しないと思われた。

XI. 老人性円盤状黄斑部変性症 (senile disciform macular degeneration, SDMD)

SDMD は網膜下新生血管を介しての出血性および滲出性の円盤状病変を主徴とする疾患であり<sup>53)</sup>、最近では SDMD を原発性黄斑部変性症の範疇に含めない

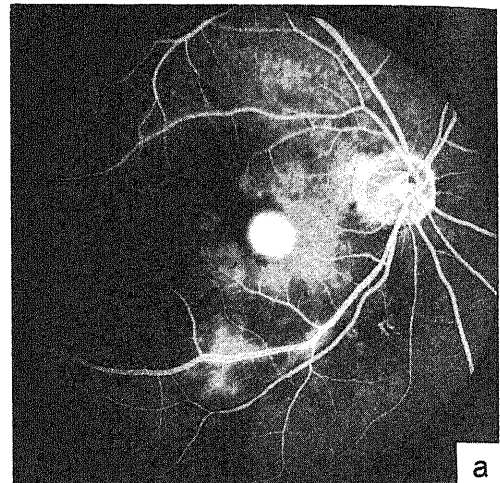
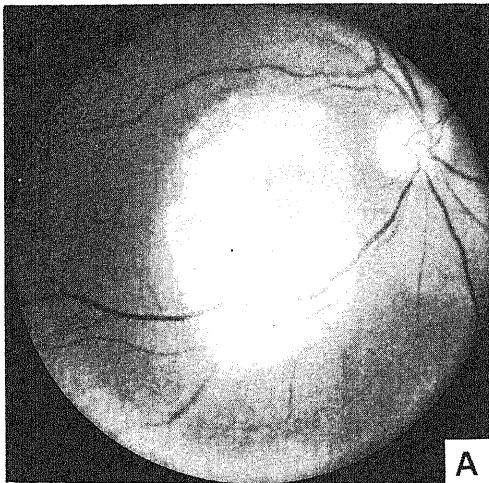


Fig. 29. Photograph of the fundus (A) and fluorescein angiograph (a) in senile disciform macular degeneration (case XI-3).

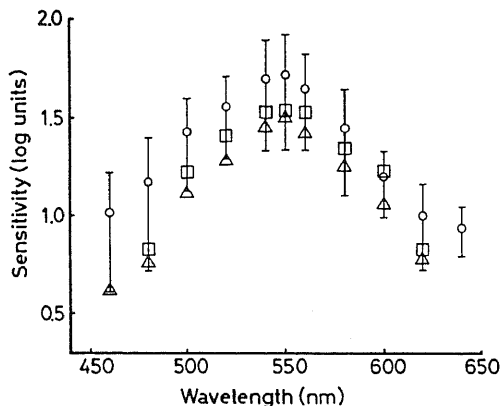


Fig. 30. Spectral sensitivity of the rapid off-response in senile disciform macular degeneration (□, case XI-1; △, case XI-2).

考えが有力である<sup>54)55)</sup>。

#### 1. 検眼鏡および蛍光眼底造影所見

症例 (XI-1) では右眼黄斑部には約 1 乳頭径の大きさの、左眼黄斑部には約 3 乳頭径の大きさの結合繊維増殖を思わせる黄白色病変を認め、黄白色病変の周囲に網膜下出血をともなっていた。症例 (XI-2) では、右眼黄斑部に約 1.5 乳頭径の大きさの乾いた網脈絡膜萎縮性病変を認め、左眼黄斑部には hard drusen が多数散在した。症例 (XI-3) では、左眼には異常を認めなかったが、右眼では約 3 × 4 乳頭径の大きさの黄白色の嚢胞状病変を呈した (図 29-A)。蛍光眼底造影所見では、症例 (XI-1) および (XI-3) では検眼鏡

所見で認められる黄斑部病変のほぼ中央に網膜下新生血管を認め (図 29-a)、症例 (XI-2) では脈絡膜毛細管板の萎縮像を呈した。

#### 2. 電気生理学的所見

OP (ΣO),  $b_p$ 波および  $b_s$ 波は症例 (XI-1, 2) で正常範囲内にあり、off 応答急峻部振幅およびその分光感度も症例 (XI-1, 2) で正常範囲内にあった (図 30)。L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答は症例 (XI-2, 3) で正常範囲内にあった (表 3)。

#### XII. 先天性黄斑部脈絡膜欠損

症例 (XII-1) では、幼児期から両眼の非進行性の視力障害を有し、検眼鏡所見で両眼黄斑部に約 2.5 乳頭径の大きさの陥凹した白色病変を認めた (図 31)。上記の検眼鏡所見に加え、両親に血族結婚を認め、さらにトキソプラズマに関するラテックス凝集反応は陰性であったことなどから、症例 (XII-1) は先天性黄斑部脈絡膜欠損<sup>56)</sup>と思われた。OP (ΣO),  $b_p$ 波および  $b_s$ 波は正常範囲内にあり、4 Hz 単色光 ERG の off 応答急峻部振幅の分光感度も正常範囲内にあった (図 32)。L/D は両眼ともに正常範囲内にあった。

#### XIII. 実験的黄斑部網脈絡膜障害 (サル眼)

サルにおいて一眼の黄斑部の中心窩を中心とした約 4 乳頭径の範囲に xenon 光凝固を施し (図 33-A)、光凝固 3 週間後に黄斑部の人工的網脈絡膜萎縮巣を得た (図 33-B)。他眼を対照として記録した 4 Hz 単色光 ERG では、対照眼に比べて光凝固眼では off 応答急峻部振幅は測定した 460 nm ~ 620 nm の波長域の全般に



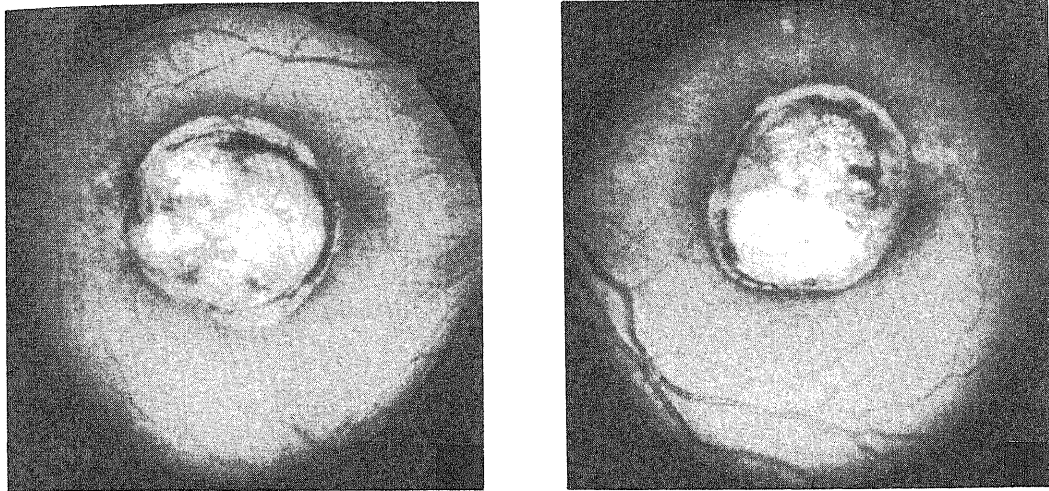


Fig. 31. Photograph of the fundus in a case of macular colobomata (case XII-1).

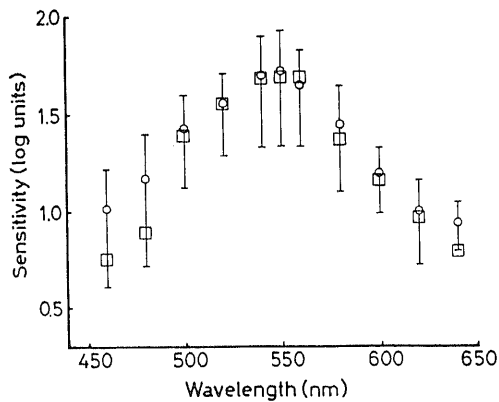


Fig. 32. Spectral sensitivity of the rapid off-response in macular colobomata (□, case XII-1).

わたってほぼ 1/2 未満に低下し(図 34), off 応答急峻部振幅の分光感度も 460 nm~620 nm にわたって各波長で全般的に約 0.8 log~1.3 log 低下していた(図 35).

高浸透圧応答は対照眼(64%)と光凝固眼(59%)で著しい差異を認めなかったが(図 36-A), Diamox 応答は対照眼(45%)に比べ光凝固眼(19%)では 1/2 弱に減弱していた(図 36-B).

### 考 察

原発性黄斑部変性症において、米村<sup>57)</sup>の提唱した新しい電気生理学的網膜層別機能検査法を本研究で応用し

たところ、原発性黄斑部変性症と総称される疾患の多くにおいて、検眼鏡所見では病変は黄斑部に局限しているかにみえるとも実際には検眼鏡所見によって推察されるよりもはるかに広範囲にわたって異常が存在することが明らかとなった。これらの疾患群の主病変部位を off 応答急峻部、高浸透圧応答および Diamox 応答の新しい電気生理学的手法を用いて推定する過程における著者の考えを図 37 に示す。このようにして分析を進めることは、これらの疾患群の主病変部位を明らかにする上で極めて有用であった。以下では「結果」の項で述べた順に従って、本報で検討したそれぞれの原発性黄斑部変性症の主病変部位について考察する。

#### I. 若年網膜分離症

若年網膜分離症で、本報(結果 I)によって電気生理学的に明らかになった諸点は以下のようにまとめられる。すなわち L/D, 高浸透圧応答および Diamox 応答のすべてが正常範囲内にあったことから、本症では RPE には広範囲の異常が存在しないと推察され、さらに ERP および off 応答急峻部が正常範囲内にあったことから錐体にもまた広範囲の異常は存在しないと思われた。一方錐体には広範囲の異常は存在しないと思われるにもかかわらず、30 Hz flicker ERG 振幅は低下し潜時に延長を認めたことから、錐体系網膜内層の障害が示唆され、加えて b<sub>s</sub>波の感度の低下、および OP や off 小波の減弱を認めたことなどから、本症では、神経節細胞層の障害の有無には言及しえないが、少なくとも電気生理学的には網膜内層に異常の主体があるといえる。若年網膜分離症は、組織学的には網膜神経線

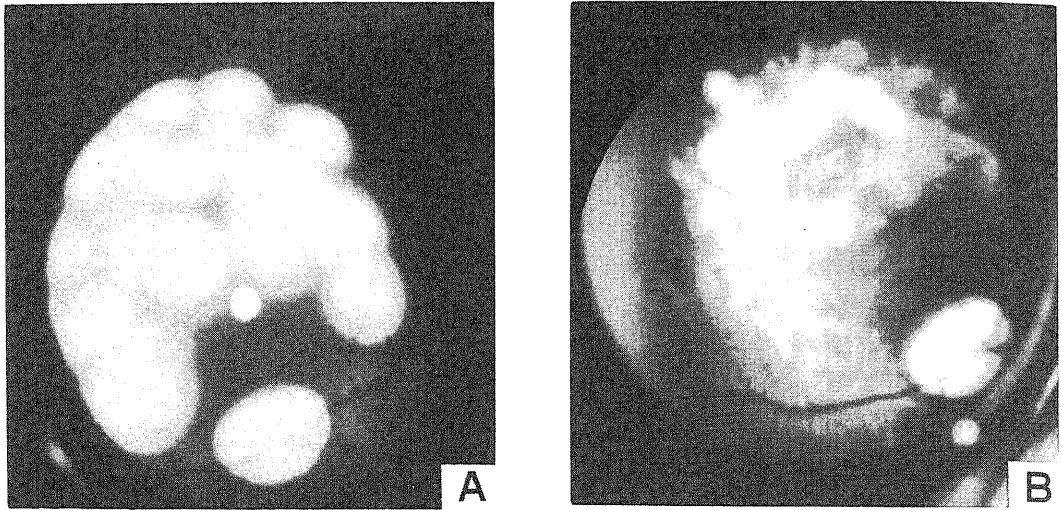


Fig. 33. Photographs of the fundus (A, just after xenon photocoagulation; B, 3 weeks after photocoagulation) in a monkey (*macaca nemestrina*).

維層における解離を主徴とする<sup>58)</sup>といわれ、本報の電気生理学的知見は、本症の異常が網膜内層にあるとする組織学的知見と符合する。検眼鏡所見の異常がfoveal schisisのみに限られると思われる症例で、mass responseであるERG異常を検出したことから、本症では検眼鏡所見や蛍光眼底所見においては、黄斑部のたかだか2乳頭径程度の範囲に障害が局限しているかみえたとしても、電気生理学的にはより広範囲にわたる網膜内層の障害が存在すると示唆される。ここに検眼鏡所見や蛍光眼底所見などの形態的観察によっては果たし得ない本症の病態把握が、本報の電気生理学的分析によってなし得たことを強調したい。

若年網膜分離症でL/Dが正常範囲内にとどまるとの所見にもとづいて、本症ではRPEには主な異常はないと推察している報告<sup>59)</sup>がある。しかしながら、正常なlight rise (ないしはL/D)の発現には(1)RPEのみでなく<sup>60)</sup>、(2)視細胞<sup>60)</sup>、(3)脈絡膜血行<sup>60)</sup>、(4)視細胞とRPE間の連絡機構<sup>60)</sup>、(5)網膜血行<sup>61)</sup>が正常であることが必要であるとされ、上記5因子の少なくともいずれかが異常であればL/D異常をきたしうると考えられる。若年網膜分離症では本報によって判明した如く、b<sub>s</sub>波、OP、off小波および30 Hz flicker ERGの異常にもとづいて網膜内層の障害が示唆されることから、若年網膜分離症においてRPE障害の有無を判定するには光誘発応答であるlight riseを用いるL/Dのみでは不十分であり、このような例のRPEの検索には光刺激

を必要としない高浸透圧応答やDiamox応答を用いる必要がある。若年網膜分離症例では、光刺激によらない薬物誘発応答である高浸透圧応答とDiamox応答が正常範囲内にあったことにもとづいて初めて、RPEには著しい異常は存在しないとの推論をすすめることができたことを銘記すべきである。

## II. Stargardt病—黄色斑眼底群

黄色斑眼底は眼底後極部の多発性黄白色斑状病変を主徴とする疾患であるがStargardt病でみられるような萎縮性黄斑部病変をしばしば伴い、一方Stargardt病は萎縮性黄斑部病変を主徴とする疾患であるが黄色斑眼底でみられるような黄白色斑をしばしば伴う。このことから黄色斑眼底とStargardt病がそれぞれ独立した疾患単位であるか否かが従来から問題となっている。最近はこれら二つの疾患が眼底所見の表現を異にする単一疾患単位に属するとの考えが有力である。この考えの根拠として、1)同一家系内に萎縮性黄斑部病変を有する症例(Nobleら<sup>19)</sup>の1, 2および3群)と有しない症例(Nobleら<sup>19)</sup>の4群)が同時に出現し<sup>62)</sup>、2)萎縮性黄斑部病変を伴わず黄色斑のみを呈した症例(Nobleら<sup>19)</sup>の4群)に後に黄斑部病変を生じる場合があり<sup>19)63)</sup>(Nobleら<sup>19)</sup>の3および4群)、また逆に萎縮性黄斑部病変のみを呈していた症例(Nobleら<sup>19)</sup>の1群)にしばしば後に黄色斑が出現し<sup>63)</sup>(Nobleら<sup>19)</sup>の2および3群)、3)図8 a~dに示す如く蛍光眼底造影でdark choroid<sup>60)</sup>——すなわち広範囲の極めて暗い背景蛍光の所見——がStargardt

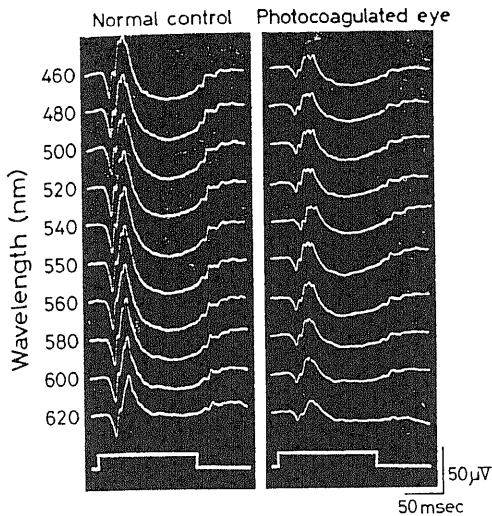


Fig. 34. Effects of photocoagulation on the ERG of a monkey (*macaca nemestrina*). The ERG was evoked by monochromatic rectangular stimuli having equal quantal content ( $1.0 \times 10^{15}$  quanta/cm<sup>2</sup>/sec at the cornea). The left column shows the control eye (not photocoagulated); the right column shows the photocoagulated eye in which the posterior region, measuring about 4 disc diameters, was coagulated with a xenon photo-coagulator. DC amplification was used in Figs. 34 and 36.

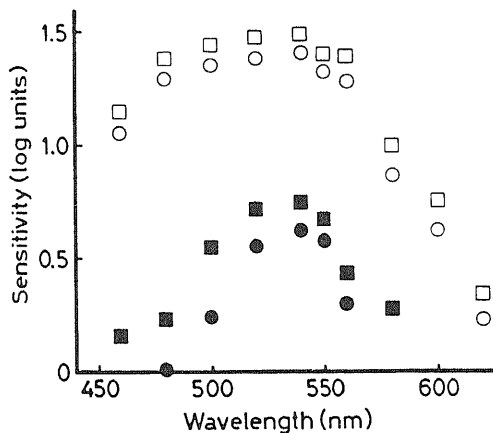


Fig. 35. Spectral sensitivity of the rapid off-response from the photocoagulated eye (● ■) and the non-coagulated eye (○ □) in a monkey (*macaca nemestrina*). The criterion voltages were 10  $\mu$ V (○ ●) and 9  $\mu$ V (□ ■).

病の症例と黄色斑眼底の症例とに共通してみられ<sup>64)</sup>, 4) 両者が共に常染色体劣性遺伝型式をとると考えられる<sup>19)65)</sup>ことなどがあげられる。

Stargardt 病-黄色斑眼底群では上記のように個々の症例がそれぞれ異なるパターンの眼底所見を呈し, また必ずしも一定の消長に従うとは限らない。そこで Stargardt 病-黄色斑眼底群の検眼鏡所見にもとづく Nobleらの分類<sup>19)</sup>のおおのの眼底パターンに対応する症例を電気生理学的に分析した(表2)。第1群の症例では ERG や L/D, 高浸透圧応答および Diamox 応答はすべて正常であり, 第2群の症例では ERG は正常でありながら高浸透圧応答に異常をきたす場合があり, 第3群と第4群の症例では ERG の異常に加え高浸透圧応答と Diamox 応答が異常であった。従って本症では RPE 機能検査法である高浸透圧応答や Diamox 応答の異常が ERG の異常に先行して検出されるかにみえ, この所見は本症の1次病変が RPE であることを示唆している。Eagleら<sup>66)</sup>は本症の第3群に該当する症例を組織学的に検索し, RPE の広範囲に異常リポフスチンの蓄積を検出し, 本症の主病変が RPE であることを組織学的に実証した。本報の第2群の症例の右眼の高浸透圧応答の異常, および第3群と第4群の症例における高浸透圧応答および Diamox 応答の異常は, 本症の RPE 障害を電気生理学的に示唆し, Eagleら<sup>66)</sup>の組織学的知見と対応する。

Stargardt 病-黄色斑眼底群の検眼鏡所見の特徴である fleck は, 大略以下のような経過にしたがって進行するようである。すなわち検眼鏡検査で認められるようになってから間もない初期の fleck では, 蛍光眼底所見で RPE による脈絡膜背景蛍光の隠蔽現象——すなわち dark choroid に隠されたまま特に fleck の部位に対応する異常所見を示さないが, その後数年を経た fleck では検眼鏡検査で認められる fleck に対応して window defect<sup>18)</sup>による過蛍光を呈するようになる。最後には fleck は検眼鏡検査では認められなくなり, 以前 fleck が存在した部位に対応して window defect による過蛍光が残存する。dark choroid を示すのみで広範囲の window defect を呈さない第1群の症例では電気生理学的に広範囲の RPE 異常を示さず, 一方 window defect が後極部に多数散在する第3群および第4群の症例で電気生理学的に RPE 障害が重篤であった。したがって dark choroid を示す RPE 異常が直ちに RPE の機能的障害を意味するものでないと示唆され, さらに本症の RPE 障害は蛍光眼底造影所見で広範囲の window defect を呈する病期に到って初めて電気生理学的に検出されることが判明した。



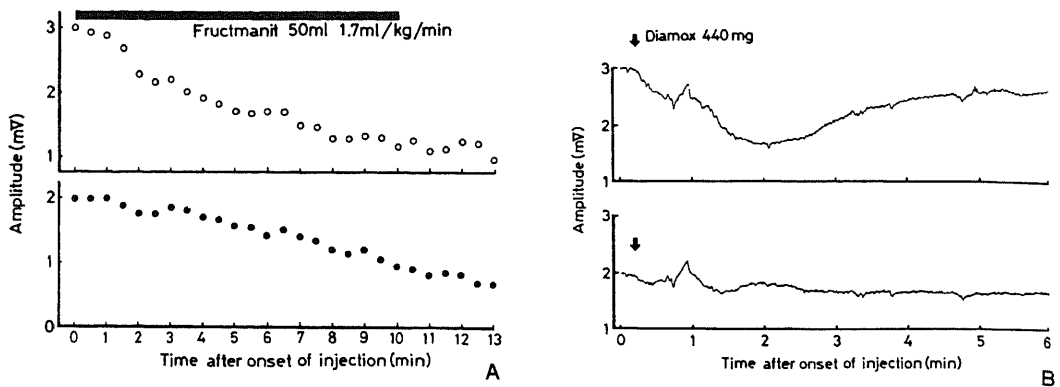


Fig. 36. The hyperosmolarity response (A) and the Diamox response (B) in a monkey (macaca nemestrina). The hyperosmolarity response (the control  $\circ$  and photocoagulated  $\bullet$  eye) was induced by an intravenous injection of Fructmanit (fructose 10%, mannitol 15%;  $1.4 \times 10^8$  mosmol/l) at a rate of 1.7 ml per kg per min. The Diamox response (upper graph, control eye; lower, photocoagulated eye) was evoked by a one minute intravenous administration of 440 mg of Diamox.

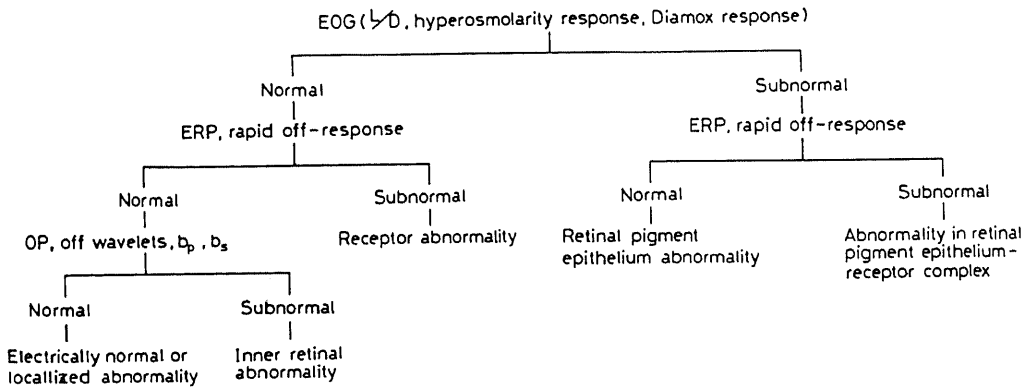


Fig. 37. Schematic diagram showing the main affected sites determined by the electro-physiological tests.

III. Best の卵黄様黄斑部変性症 (BMD)

BMDの症例ではL/Dのみならず高浸透圧応答も異常であり(表2), その所見は本症の保因者と思われる症例においても認められた(表2). L/Dは既述(考察I 若年網膜分離症)の如くRPE活動の特異的指標とはいえず<sup>60,61)</sup>, したがって本症および本症の保因者で得られた高浸透圧応答の異常によって本症におけるRPE障害が電気生理学的に初めてとらえられたといえる. BMDでは, 電気生理学的にRPE異常が存在するにもかかわらず $b_p$ 波,  $b_s$ 波, OP, 30 Hz flicker ERGおよびoff 応答急峻部がBMDおよびその保因者とともに正常範囲内にとどまったことから, 本症の初発病変部位がRPEであることが強く示唆される.

高張液の静注によってlight riseが抑圧されることか, Yonemuraら<sup>12)</sup>によってすでに明らかにされていた. 最近light riseはRPEの主にbasal membraneの脱分極によって生じることがSteinbergら<sup>67)</sup>によって示され, さらに高浸透圧応答はRPEの主にbasal membraneの過分極にもとづくことが米村ら<sup>67)</sup>および向<sup>68)</sup>によるRPE細胞内微小電極記録によって明らかにされた. 軌を一にして著者ら<sup>69)</sup>は高張液の静注によるlight riseの抑圧効果は高張液負荷速度に依存することを見出し, basal membraneの脱分極によって生じるとされるlight riseと, basal membraneの過分極によって生じるとされる高浸透圧応答との間に強い負の相関の存在することを指摘した. L/Dと高浸透

圧応答が互いに密接に関係し<sup>12)69)</sup>、両者がともに RPE の basal membrane に発生母体を有するとの知見と<sup>57)67)68)</sup>、BMD および BMD の保因者における L/D および高浸透圧応答の異常所見は、本症およびその保因者における RPE の basal 側の障害の可能性を示唆している。BMD におけるこのようなより立ち入った洞察が本報の電気生理学的網膜層別機能検査法を用いることによって初めて得られるに到ったことを指摘したい。

#### IV. 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィ (FVD)

FVD では L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答のすべてが正常範囲内にとどまったことから、本症では、電気生理学的には RPE に広範囲の著しい異常は存在しないと示唆された。Gass<sup>24)25)</sup>は FVD の主に組織学的所見にもとづいて FVD の一次病変を RPE にもとめた。しかし Gass<sup>24)25)</sup>によって組織学的に示された FVD の RPE 障害は黄斑部の卵黄様の病変部位に関しての所見であり、周辺部の RPE 障害の有無は言及されていない。Gass<sup>24)25)</sup>の FVD における組織学的所見の記述から推して、FVD の RPE 異常は黄斑部における限局性の障害と解される。FVD の症例で得られた本報の電気生理学的知見は、Gass<sup>24)25)</sup>による FVD の組織学的所見と矛盾せず、さらに本症が広範囲というよりはむしろ限局性の障害を主徴とする疾患であることを示唆している。

FVD と BMD はともに“vitelliform”を病名に冠することからも理解されるように検眼鏡所見では互いに類似している。BMD では L/D も高浸透圧応答もともに異常を呈したことから広範囲の RPE 異常が示唆され、さらに組織学的にも広範囲の RPE 異常を指摘されている<sup>67)</sup>。一方 FVD では L/D および高浸透圧応答はともに正常範囲内にあったことから、本症は限局性の障害を主徴とすると示唆された。BMD および FVD における本報の電気生理学的所見の明らかな相違は、BMD と FVD で基調となる病態を異にすることを意味し、さらに L/D や高浸透圧応答が BMD と FVD の鑑別に極めて有用であることを示唆している。

FVD は検眼鏡所見では BMD と類似するが、組織学的には BMD よりむしろドルーゼとの関連性を指摘されている<sup>24)25)</sup>。家族性ドルーゼでは高浸透圧応答に異常を呈し(結果 VI)、一方 FVD では高浸透圧応答は正常範囲内にとどまったから、FVD と家族性ドルーゼで基調となる病態を同一にするとは考えにくい。電気生理学的には FVD は家族性ドルーゼよりはむしろ老人性ドルーゼの病態に近いと考えられる(考察 VI 家族性ドルーゼ参照)。

#### V. 網膜色素上皮のパターンジストロフィ

RPE に特徴的な紋様の色素沈着を呈する遺伝性の疾患群はパターンジストロフィと総称され<sup>81)82)</sup>、RPE のジストロフィと考えられている。RPE のジストロフィと考える根拠として、1) 遺伝性、両眼性であり、2) 病変に拡大傾向があり、3) 検眼鏡所見で紋様の色素沈着が RPE に存在すると推察され、4) L/D が異常となることがあげられる。しかし、既述(考察 I 若年網膜分離症)の如く L/D は RPE 活動の特異的指標とはいえない<sup>60)61)</sup>ことから、L/D 異常のみにもとづいて RPE のジストロフィと推察するには無理があり、また本症例では必ずしも L/D 異常をきたすとは限らず<sup>81)70)</sup>、いまだ組織学的検索もなされていないので、RPE のジストロフィであると推論させる根拠は必ずしも明確ではなかった。本報のパターンジストロフィの症例では、双眼眼底検査によって RPE に存在すると思われた紋様の病変が両眼とともに複数箇所に認められ、左右眼でそれぞれ異なる紋様を呈しながらも(右眼は蝶形、左眼は網状)高浸透圧応答はそれぞれ紋様を異にする左右眼とともに異常であったことから、本症例で広範囲の RPE 障害が示唆された。この知見は本症が RPE のジストロフィであると推察させる有力な根拠の一つを提供したものであり、さらに本症の病態を検討する場合には検眼鏡や蛍光眼底造影所見で見られる紋様の特徴に拘泥すべきではないことを物語り、たとえパターンは異なるとも電気生理学的には同一疾患であることを示唆している。本報で検討した症例は、しかしながら、糖尿病性網膜症に罹患しており、糖尿病性網膜症例においても高浸透圧応答が異常となりうる<sup>71)</sup>ので、本症における高浸透圧応答の異常がパターンジストロフィによるものか糖尿病性網膜症によるものかあるいはその両者によるものかについては今後の検討を待つ必要がある。

#### VI. 家族性ドルーゼ

家族性ドルーゼでは、眼底後極部から錐状縁までわたる広範囲の RPE の異常が組織学的に検出されている<sup>72)</sup>。本報の家族性ドルーゼの 3 例とともに高浸透圧応答に異常を呈したことから、本症で広範囲の RPE 障害が電気生理学的に示唆され、この知見は本症で広範囲の RPE 障害が存在するという組織学的所見<sup>72)</sup>に対応する。家族性ドルーゼにおける RPE の組織学的異常は、basal 側で著しいとされる<sup>72)23)</sup>。家族性ドルーゼにおける組織学的障害部位の特徴と、本症の 3 症例における高浸透圧応答の異常所見は、本症における RPE の basal 側の障害を電気生理学的に示唆し、高浸透圧応答が RPE の主に basal 側に依存するという米村<sup>57)</sup>および向<sup>68)</sup>の実験的知見(考察 III BMD

参照)を臨床電気生理学的に支持すると受けとめられる。

家族性ドルーゼの重要な鑑別疾患の1つに老人性ドルーゼがあげられる。ドルーゼ自体には組織学的に上記2疾患の間で差異は検出されないとされるが<sup>72)</sup>、家族性ドルーゼではドルーゼの部位のみでなく眼底の広範囲にわたるRPEに組織学的に異常を呈する<sup>72)</sup>のに比べ、老人性ドルーゼではドルーゼの部位以外のRPEに著しい異常を認めない<sup>72)</sup>ことから、上記2疾患は組織学的には鑑別しうるようである。しかし検眼鏡所見や蛍光眼底造影所見によっては、蜂窩様の分布を示す家族性ドルーゼにおけるドルーゼの分布パターンの特徴を除けば家族性ドルーゼと老人性ドルーゼの両者に著しい差異は認められない。また家族性ドルーゼにおけるL/Dの異常頻度は高くない<sup>74)</sup>のでL/Dを指標としても鑑別し難い。Deutmanら<sup>75)</sup>が指摘したように、家族性ドルーゼではドルーゼが黄斑部のみでなく乳頭の鼻側にも存在する点に注目して、ドルーゼが乳頭の耳側のみでなく鼻側にも存在するか否かをもって、両者を鑑別することは有用な方法であろう。実際にこの方法は、本報の家族性ドルーゼの診断に際しての重要な診断根拠の一つをなした。しかしながらこの方法は、家族性ドルーゼであるか否かの判定に強い示唆を与えはするものの診断のための決定的なkeyとはなりえず、さらにドルーゼが眼底の広範囲に多数散在するところの進行例には有用であるが、鼻側にいまだドルーゼを認めないところの本症の早期例(stage 1~2)には必ずしも有効な鑑別方法とはなりえない。したがって家族性ドルーゼの早期例では、家族調査が有効に行えなければ老人性ドルーゼとの鑑別は臨床的には極めて難しいといえる。本報(結果XI SDMD)で示したように老人性ドルーゼが多発するSDMDの症例では高浸透圧応答に異常をきたさず、一方本報の家族性ドルーゼでは高浸透圧応答は3症例とともに異常を呈したことから、高浸透圧応答は家族性ドルーゼと老人性ドルーゼの鑑別に極めて有用な臨床検査法の一つとして認識すべきであろう。

家族性ドルーゼ、黄色斑眼底(Nobleら<sup>10)</sup>の分類の3群と4群)、眼底白点症などの疾患を一括する概念である斑状網膜症候群(flecked retina syndrome)<sup>34)35)</sup>についてここでふれておきたい。斑状網膜症候群は1965年にKrillら<sup>34)</sup>によって提唱された。これらの疾患群を斑状網膜症候群として一括したことの理由として、Krillら<sup>34)</sup>は検眼鏡所見の類似性のみでなく、ERG、L/D、暗順応検査などの機能検査所見の類似性を指摘した。しかしその後Fishmanら<sup>74)</sup>は家族性ドルーゼの12例全例でL/Dが正常範囲にとど

まることを報告し、これを理由に斑状網膜症候群を機能的ではなく眼底所見に類似性を持つ疾患群として認識すべきであると主張し、Krillらの考え<sup>34)</sup>を修正しようとした。しかしながら前報<sup>76)77)</sup>で指摘した如く眼底白点症では高浸透圧応答に異常を呈し、さらに本報によって家族性ドルーゼと黄色斑眼底においてもまた高浸透圧応答の異常が見い出されたことから、これらの疾患群に共通してRPEの広範囲の障害が示唆された。この知見は斑状網膜症候群を眼底所見に類似性を有する疾患群としてのみでなく機能的に共通する異常を有する疾患群として認識すべきであるとのKrillらの考え<sup>34)</sup>の妥当性を新たに確認したものと見える。本報の家族性ドルーゼの症例では、L/Dが異常の症例では高浸透圧応答も異常であり、しかしL/Dが正常であっても高浸透圧応答は異常を呈した。この知見は、高浸透圧応答がL/Dに比べより優れた異常検出能を有することを示し、Fishmanら<sup>74)</sup>がL/Dのみを用いたために見過ごした家族性ドルーゼのRPE障害を著者が高浸透圧応答によって検出したことと対応する。

#### VII. 進行性錐体ジストロフィ(PCD)

PCDはGoodmanら<sup>38)</sup>によって、進行性の視力低下、羞明、進行性色覚障害およびERGの明所視応答の異常を特徴とする独立した疾患単位として提唱された。本症では錐体系の選択的障害を主徴とするとはいえず、いまだ典型例での組織学的検索はなく、さらに従来報告における本症のERGの明所視応答の障害の有無はpostsynapticな成分たるb<sub>p</sub>波などを指標として検討されていたことから、本症における錐体系の障害の原因がPCDの名称の如く錐体自体にあるのか、錐体よりも網膜内層に存するかあるいはその両者であるかは未知であった。そこでPCDよりもむしろ“progressive retinal degeneration with dysfunction of the photopic system”と呼称すべきであると主張する学者<sup>78)</sup>もあった。本報におけるPCDの症例では、視細胞外節機能検査としてのERPの著しい異常および錐体電位を反映するoff応答急峻部振幅の分光感度の低下を認めたことから、本症における錐体レベルでの障害が本報の手法によって初めて実証され、よって錐体ジストロフィの命名<sup>38)79)</sup>の妥当性がここに初めて証明された。PCDの症例では杆体系障害を伴う症例(VII-7)を除く全例でL/D、高浸透圧応答およびDiamox応答はすべて正常範囲内にあったことから、本症では杆体系障害をきたさない限りはRPEには広範囲の障害は存在しないと推測される。したがって本報(結果VII PCD)によって検出された本症における錐体障害は、RPE障害によってもたらされた二次的なも

のではなく、本症は錐体自体の障害を一次病変とするジストロフィであると示唆される。電気生理学的網膜層別機能検査法を用いて初めて、上記の結論が得られたことを特に指摘したい。

本報のPCDの症例は、本報で用いた新しい電気生理学的手法の一つである4 Hz単色光ERGの波形の特徴に主にもとづいて二つのtype (PCD type 1およびtype 2)に分けられると著者には思われる。すなわちPCD type 1ではoff応答急峻部振幅の減弱にほぼ対応してa波、b<sub>p</sub>波などのERGの各成分がほぼ一様に減弱しており、一方PCD type 2では、off応答急峻部振幅の減弱の程度に比べ、b<sub>p</sub>波とOPはより著しく減弱し、一見すると網膜中心動脈閉塞症における4 Hz単色光ERG<sup>80)</sup>あるいはaspartateによって分離されたP III波形<sup>80)</sup>に類似している。4 Hz単色光ERGの記録においては、xenon放電管からの持続光から電磁シャッターを用いることによって矩形波刺激光を得ているので(sector法)、PCD type 2で得られた上記の陰性電位が電源電圧の変動にもとづくartifactではないことは明白である。以下に4 Hz単色光ERG波形のPCD type 1およびtype 2のそれぞれにおける特徴を勘案した上で、PCD type 1およびtype 2における主病変部位に関しての著者の見解を述べたい。PCD type 1における4 Hz単色光ERGのそれぞれの構成要素のほぼ一様の減弱の所見から推して、PCD type 1の主病変は一義的に錐体自体に存するかまたはa波、b<sub>p</sub>波およびoff応答急峻部などの発生に関与するstructure全般にわたって存在するかのいずれかであろうと推察される。この推察の根拠として4 Hz単色光ERG波形のPCD type 1に類する異常が、視物質の再生遅延を主徴とする眼底白点症例で視物質を褪色させた状態や眼底の広範囲の網脈絡膜萎縮性病変を呈するコロイデミア<sup>81)</sup>などにおいて見受けられることが挙げられる。一方PCD type 2における4 Hz単色光ERG波形の特徴を鑑みて、PCD type 2における錐体系障害には、錐体自体の障害のみでなく、それに加えてかあるいはむしろより大きく網膜内層の障害が関与していると推測される。この推測に対応する所見として少なくとも以下の3点が上げられる。すなわち第一にPCD type 2ではoff応答急峻部振幅に対するb<sub>p</sub>波振幅の比が正常者やPCD type 1のそれに比べて小さいことから、錐体自体の障害の程度に比べ錐体系網膜内層の障害がPCD type 2ではPCD type 1に比べてより著しいと推察される。第二にPCD type 2の症例(VII-5)ではsingle flash ERG(図3)でa波が正常大の大きさであるにもかかわらずOPは著しく減弱していることから網膜内層の障害が示唆される。第三にoff

応答急峻部振幅の分光感度は低下しながらも正常者と同じく550 nm近傍に頂点波長を有し、明所視感度曲線の形にほぼ対応したにもかかわらずLanthon's new color testの配列検査では整然としたscotopic axisを示したことから、錐体レベルでは明所視覚でありながら自覚的には暗所視覚であると解され、したがってPCD type 2の症例で色覚処理機構に関する網膜内層の系統的な障害が示唆される。PCD type 1とtype 2の違いが単に現象論的な違いにすぎないか、あるいはPCD type 1とtype 2とともに臨床所見の特徴を共有しながらも実際には互いに病因すら異なる別の疾患であるかの検討は、今後に残された課題である。

本報のPCD type 1およびtype 2では、ともにPERGは陽性波、陰性波ともに著明に減弱し、特にtype 2ではPERGの同定すら不能であった。Maffeiら<sup>82)</sup>はPERGの発生に網膜神経節細胞が関与すると指摘し、一方Ringoら<sup>83)</sup>はPERGが単なるfocal luminance ERGに過ぎないと主張している。したがってPERGの発生源に関してはいまだ定見はないといえる。PERGの発生に網膜神経節細胞が関与するとのMaffeiら<sup>82)</sup>の考え、PERGと網膜内のpostsynapticな神経要素との関連性を示唆した白尾ら<sup>84)</sup>の報告およびPERGの陰性波と視神経電位との関連性を指摘したShuermansら<sup>85)</sup>の知見にもとづいて考察することが許されるなら、本報のPCD type 2におけるPERGの著しい減弱の所見は、本報で推察したPCD type 2における網膜内層の障害に対応すると見做しうる。

#### VIII. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ(CACD)

CACDの症例で本報(結果VIII)によって明らかとなった諸点は以下の如くである。すなわちL/D、高浸透圧応答およびDiamox応答のすべてが正常範囲内であったことから、本症ではRPEには広範囲の障害は存在しないと推察され、さらにb<sub>s</sub>波、b<sub>p</sub>波、OP、30 Hz flicker ERG、off応答急峻部などのERG応答のすべてが正常範囲内にとどまったことから網膜にも広範囲の著しい障害はないと示唆された。CACDの症例における上記の電気生理学的知見は、本症の病態が広範囲というよりもむしろ限局性の障害であることを示唆している。したがって本症は遺伝的背景にもとづいてジストロフィと呼ばれる<sup>46)</sup>にもかかわらず、機能的には限局性の異常を主徴とする疾患であると解される。この知見は、正常な周辺視野および自覚的暗順応最終閾値を呈した本症例の自覚的諸機能検査成績と対応し、また黄斑部の萎縮性病変以外の部位における網膜、RPEおよび脈絡膜には著しい障害を認めなかったというFerryら<sup>47)</sup>による本症の病理学的所見と符合する。

本報のCACDの症例(VIII-1)および(VIII-4)における黄斑部の網脈絡膜萎縮性病変はCACDにおけるほぼ完成された臨床像と見做される<sup>45)~49)</sup>。これらのCACDの完成された病像を呈していると思われる症例においてすら網膜の機能障害は広範囲というよりもむしろ限局性であると本報の研究(結果VIII)によって示唆されたことは、CACDの症例に予後の説明を行う際の貴重な指針を提供したものと見える。

#### IX. 良性中心輪状黄斑ジストロフィ (BCAMD)

本邦におけるBCAMDの報告は、著者の知る限り本報がはじめてであると思われるので、鑑別診断を含めてBCAMDの臨床像の特徴をまずまとめてみたい。BCAMDでは“concentric annular”の名称からも理解できるように、標的黃斑症を検眼鏡所見の特徴とする。特に本報の図27-A,aやBiesenら<sup>52)</sup>の報告の図3, 6および8にみられるように、標的様病変の周囲に点状の黄白色小斑が散在し、一見するとStargardt病(本報の図8-B,b; Stargardt病-黄色斑眼底群の第2群)を思わせる検眼鏡所見を呈する点をBCAMDの特徴の1つとして指摘したい。PCDやCACDは標的黃斑症を呈しうる点においてBCAMDと類似するが、PCDやCACDでは本報の図16-A,aや図24-B,bに示されるようにBCAMDと異なり標的黃斑症の周囲に黄白色小斑を通常伴わないようである。Stargardt病とBCAMDは先に指摘したように検眼鏡所見では類似するが、Stargardt病では蛍光眼底造影所見でdark choroid<sup>20)</sup>を呈することから、BCAMDとStargardt病とは蛍光眼底造影所見におけるdark choroidの有無によって容易に鑑別できる。したがってStargardt病類似の検眼鏡所見を呈する症例で、蛍光眼底造影所

見によってStargardt病を否定し得れば、BCAMDである可能性がある。BCAMDでは標的黃斑症の中央部が残存していれば良好な中心視力を保有する。“benign”の名称は、本症で良好な中心視力を示すことにもとづいて命名されたと推察できる。しかしながら黄斑部の萎縮性病変が、標的黃斑症の中央部の固視点領域に及べば中心視力は急激に低下するようである。実際に本報のBCAMDの症例(IX-2)では、当科初診時の昭和56年7月には右1.0, 左0.9と両眼ともに視力は良好であったが、初診から4年後の昭和60年7月には黄斑部の萎縮性変化の進行した左眼では0.1に低下した。BCAMDのもう1つの特徴として100 hue testにおけるtritan axisの異常を挙げたい。この所見はDeutmanの本症に関する最初の報告<sup>51)</sup>においてもBCAMDの特徴の1つとして指摘されているが、著者があえて再度指摘するのは100 hue testで非特異的異常を主とするところのCACDとは異なる点においてBCAMDとCACDの鑑別に有力な所見と考えるからである。ただし100 hue testでtritan axisを示す異常は、BCAMDのみでなく本報(結果VII)で判明した如くPCDの症例においても見受けられるので、BCAMDとPCDとの鑑別には有用といえない。周辺視野には異常を示さない(症例IX-2)か、あるいは進行例では求心性視野狭窄をきたす(症例IX-1)。本報のBCAMDの症例(IX-1)やBiesenら<sup>52)</sup>の報告の症例3のように、進行例では検眼鏡所見でmajor vessel archadeの外側から周辺部にかけて顆粒状の粗造な網膜色調を呈し、その領域に対応して蛍光眼底造影でRPEの障害を意味するmottled hyperfluorescenceを示す。BCAMDではERGは錐体系応

Table 4. Affected sites in the primary macular dystrophies

Primary macular dystrophy	Affected site
X-linked juvenile retinoschisis	Inner retinal layer
Progressive cone dystrophy type 2	
Progressive cone dystrophy type 1	Receptor layer
Progressive cone dystrophy type 2	
Benign concentric annular macular dystrophy	
Stargardt's disease-fundus flavimaculatus	Retinal pigment epithelium
Best's vitelliform macular dystrophy	
Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium	
Familial drusen	
Benign concentric annular macular dystrophy	

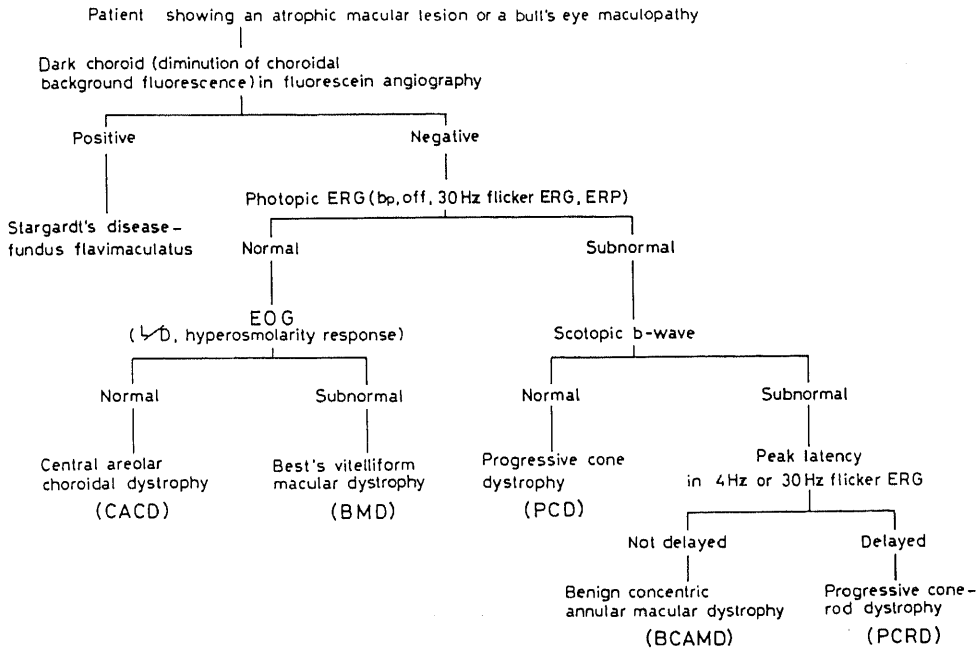


Fig. 38. Schematic outline showing the electrophysiological tests used in the differential diagnosis of a patient with an atrophic macular lesion or a bull's eye maculopathy.

答、杆体系応答ともに障害される (図 18, 19, 20, 28). この ERG 異常と、色覚障害および正常ないしは正常に近い自覚的暗順応最終閾値の所見を併せ考えると、BCAMD は機能的には PCRD と極めて類似している。PCRD としてこれまでに報告された症例で色覚障害のそれほど重篤でない症例の中には、BCAMD とすべき症例の混入の可能性が推察される。本報 (結果 VII PCD) で判明したように、PCRD では 30 Hz flicker ERG の頂点潜時が延長する (図 20) のに比べ BCAMD では進行例の症例 (IX-1) においてすら頂点潜時にはほとんど異常を認めなかった (図 20)。この知見は BCAMD と PCD または PCRD の鑑別に 30 Hz flicker ERG が極めて有用であることを示すと同時に、BCAMD と PCD または PCRD とが互いに区別されるべき疾患であることを示唆している。BCAMD の “benign” の名称は本報に見る如く本症がけっして “benign” な網膜機能を保有していないことから、妥当な疾患名とはいえない。しかし本症を独立した臨床単位と見做す考えには本報で判明した本症の電気生理学的特徴を主たる根拠として賛同したい。

本報の BCAMD の症例では L/D は 4 眼中 2 眼で正常下限未満に低下し、高浸透圧応答は 4 眼中 3 眼で正常下限未満に低下していたことから、RPE の広範囲の

障害が示唆された。さらに ERG の  $b_p$  波、 $b_s$  波、OP および 30 Hz flicker ERG は減弱し、off 応答急峻部振幅の分光感度が低下していたことなどを考えあわせると、BCAMD では網膜および RPE の両者の広範囲の障害が存在すると示唆される。

以上、原発性黄斑部変性症における主病変部位の電気生理学的解析結果をまとめるに、若年網膜分離症では網膜内層の広範囲にわたる障害、Stargardt 病-黄色斑眼底群、BMD、RPE のパターンジストロフィおよび家族性ドルーゼでは RPE の広範囲にわたる異常、PCD では錐体あるいは錐体および網膜内層における広範囲の障害、BCAMD では網膜および RPE の両者の広範囲にわたる障害の存在することが判明し、また FVD および CACD では広範囲というよりもむしろ限局性の障害が示唆された。その梗概を表 4 に示す。このように本報で判明した原発性黄斑部変性症の電気生理学的特徴は、検眼鏡検査や蛍光眼底検査などからは窺知しえないこれらの疾患における広範囲の障害を明らかにしたのみならず主病変部位の推定にもより立ち入った洞察を与えたと指摘できよう。本報の電気生理学的諸手法がさらに鑑別診断にも際立った価値を有することを以下に述べる。すなわち図 38 に萎縮性黄斑部病変または標的黃斑症を呈する原発性黄斑部変性症例

の鑑別診断を進める上での著者の考えによるフローチャートを示す。鑑別対象となる疾患として Stargardt 病-黄色斑眼底群、癍痕期の BMD, CACD, PCD, PCRD, BCAMD などが挙げられる。これらの疾患のうちで形態的観察のみによって診断できるのは Stargardt 病-黄色斑眼底群のみである。すなわち鑑別診断の第一段階としてまず蛍光眼底造影検査を施行し、蛍光眼底造影所見で dark choroid<sup>20)</sup>を示せば Stargardt 病-黄色斑眼底群であり、dark choroid を示さなければ CACD, 癍痕期の BMD, PCD, PCRD, BCAMD のいずれかであると考えられる。dark choroid を示さないところの CACD, 癍痕期の BMD, PCD, PCRD, BCAMD などでは、眼底所見や自覚的検査所見のみにもとづいてはしばしば診断困難であり、他覚的かつ特異的異常として検出される電気生理学的所見にもとづいてこそ鑑別診断の道が拓かれるといえる。dark choroid を示さない症例では、b<sub>s</sub>波, off 応答急峻部, 30 Hz flicker ERG および ERP などの photopic ERG 検査を行い、photopic ERG に異常を認めなければ CACD または BMD のいずれかであり、photopic ERG に異常をきたせば PCD, PCRD または BCAMD のいずれかである。CACD と BMD の鑑別には L/D および高浸透圧応答を用いて、L/D および高浸透圧応答がともに正常範囲内にとどまれば CACD であり、ともに異常を呈せば BMD である。PCD, PCRD および BCAMD の鑑別には b<sub>s</sub>波を用いて、b<sub>s</sub>波に異常をきたさなければ PCD であり、異常をきたせば PCRD または BCAMD のいずれかであろう。PCRd と BCAMD の鑑別には photopic ERG (4 Hz および 30 Hz ERG) の頂点潜時に着目して、頂点潜時が延長していれば PCRd であり、延長していなければ BCAMD であろう。PCRd と BCAMD との上記の鑑別点は、著者が初めて指摘するところであり、今後さらに症例を増すことによって確認したい。以上をかえりみれば、本報の電気生理学的諸手法が原発性黄斑部変性症の診断に比類なき役割を演じているとうなづけよう。

原発性黄斑部変性症における本報の高浸透圧応答および Diamox 応答の成績を勘案するに、原発性黄斑部変性症の多くでその病態に RPE の異常が重要な役割を演じていることが示唆された。本報で RPE 機能検査法として用いた高浸透圧応答および Diamox 応答はともに RPE 層に由来するとはいえ、両応答の意義は決して同一ではない。すなわち米村<sup>57)</sup>および向<sup>68)</sup>によって示された如く高浸透圧応答は RPE の主に basal membrane の過分極にもとづき、一方 Diamox 応答は RPE の apical 側への Diamox 負荷効果に

よって trigger される<sup>57)</sup>という。このことは高浸透圧応答と Diamox 応答をあわせ検討することによって RPE の機能を apical 側と basal 側に分け sub-cellular の RPE 機能検査法として利用できる可能性を示す。実際に組織学的に RPE の apical 側の障害が強いとされる<sup>66)</sup>Stargardt 病-黄色斑眼底群では高浸透圧応答のみでなく Diamox 応答も異常を呈する症例があり、一方組織学的に basal 側の障害が強いとされる<sup>72)</sup>家族性ドルーゼでは高浸透圧応答は異常を呈したが Diamox 応答は正常範囲に保たれた。これらの所見は高浸透圧応答と Diamox 応答を sub-cellular の RPE 機能検査法として用いる可能性を指摘した米村<sup>57)</sup>、向<sup>68)</sup>の実験的知見を臨床電気生理学的に支持すると解される。

原発性黄斑部変性症の多くでは、網膜内層、視細胞または RPE のほぼ選択的かつ広範囲の障害を主徴とすることが明らかとなったのに比べ、本報(結果 X, XI および XII) で検討した非原発性または先天性停止性と思われるところの中心性脈絡網膜症, SDMD および先天性黄斑部脈絡膜欠損の症例では電気生理学的に著しい異常を認めず、従って中心性脈絡網膜症, SDMD および先天性黄斑部脈絡膜欠損の症例における病態は広範囲というよりもむしろ限局性の障害を主徴とすると見做された。したがって本報で応用した電気生理学的諸手法による検索が原発性黄斑部変性症と非原発性または先天性停止性の黄斑部疾患との鑑別に有用な示唆をあたえるものと指摘できる。以下「結果」の項でふれた順に従って本報で検討した非原発性または先天性停止性と考えられている疾患 (X, XI および XII) について考察する

#### X. 中心性脈絡網膜症

中心性脈絡網膜症では、脈絡膜と網膜との間の barrier である RPE の障害が、蛍光眼底造影所見にもとづいて推察されている<sup>87)</sup>。中心性脈絡網膜症の症例では L/D や高浸透圧応答に著しい異常を示さなかったことから、本症における RPE 障害はたとえ存在するとしても広範囲ではなく限局性であると示唆され、この知見は本症で検眼鏡所見や蛍光眼底所見にもとづいて予想される病変の局在性に対応した。中心性脈絡網膜症の病変は、検眼鏡所見においてもまた電気生理学的にも限局性の障害と推察され、一方原発性黄斑部変性症の多くでは検眼鏡所見によって推察されるよりもはるかに広範囲にわたって異常が存在することから、中心性脈絡網膜症と原発性黄斑部変性症とは主とする病態を明らかに異にすると理解される。

中心性脈絡網膜症と鑑別すべき疾患にいわゆる網膜色素上皮症の概念<sup>88)</sup>に含まれる疾患がある。すなわち

中心性脈絡網膜症において見られる漿液性網膜剝離は、中心性脈絡網膜症に特有ではなく、たとえば胞状網膜剝離<sup>89)</sup>、多発性後極部網膜色素上皮症<sup>90)</sup>、acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy<sup>91)</sup> (APMPPE)などの広範囲のRPEを主病変の場とすると考えられている疾患においても見受けられる。胞状網膜剝離、多発性後極部網膜色素上皮症およびAPMPPEでは、検眼鏡所見や蛍光眼底所見によって予想される病変の範囲は限局性というよりもむしろ広範囲であり、さらに多発性後極部網膜色素上皮症やAPMPPEの症例では中心性脈絡網膜症と異なり高浸透圧応答に異常をきたす場合があることを著者は見出ししている(未発表)。したがって電気生理学的所見に注目することによって中心性脈絡網膜症と上記の網膜色素上皮症の概念に含まれる疾患とは区別されるようである。本報における電気生理学的網膜層別機能検査法が原発性黄斑部変性症で有用であることは上に述べきたった如くであるが、さらにここで中心性脈絡網膜症や網膜色素上皮症などの非原発性疾患の病態把握においてもまた今後新たな知見を与えると期待される。

#### XI. 老人性円盤状黄斑部変性症 (SDMD)

円盤状黄斑部変性症は網膜下新生血管にもとづく円盤状病変を主徴とする疾患とされるが、円盤状黄斑部変性症の名称は疾患名というよりもむしろ検眼鏡所見の特徴を示す症候名であり、したがってSDMDと診断される症例すべてが単一疾患単位に属するとは限らない。たとえばBMD、パターンジストロフィ、Stargardt病-黄色斑眼底群および家族性ドルーゼなどの原発性黄斑部変性症の症例において、網膜下新生血管によると思われる円盤状黄斑部変性症所見を合併する場合があることが知られている<sup>23)92)93)</sup>。BMD、パターンジストロフィ、Stargardt病-黄色斑眼底群および家族性ドルーゼでは高浸透圧応答に異常を呈することから、RPEの広範囲の障害が本報の研究によって示唆され、これらの症例で円盤状黄斑部変性症を合併する場合のある事実をかえりみれば、SDMDと診断される症例の中にはRPEの広範囲の障害を有する例の含まれる可能性が示唆される。本報のSDMDの症例ではoff応答急峻部、L/D、高浸透圧応答およびDiamox応答のすべてが正常範囲内にとどまったことから、本報のSDMDの症例では網膜およびRPEの障害はたとえ存在するとも広範囲ではなくむしろ限局性であると示唆された。したがって本報のSDMDの症例とBMD、パターンジストロフィ、Stargardt病-黄色斑眼底群および家族性ドルーゼなどで円盤状黄斑部変性症を呈した症例とは、検眼鏡所見では一見互いに類似するとも電気生理学的には明らかに病態を異にすると結論される。

網膜下新生血管の確認にもとづく現在のSDMDの診断法では、本報のSDMDの如き限局性の病態を主徴とする症例とBMDやパターンジストロフィなどの広範囲のRPE障害を有する疾患で円盤状病変をきたした症例とを区別しえないことから、SDMDと診断される症例の検索に、本報で用いた電気生理学的手法を取り入れることによってこそ、本症のより納得しうる疾患概念を確立する道が今後に拓かれていると指摘できよう。

#### XII. 先天性黄斑部脈絡膜欠損

本症例では黄斑部の約2.5乳頭径の大きさの領域における錐体は著しく障害されていると推察されるにもかかわらず、off応答急峻部の分光感度は正常範囲内にとどまった。人眼の錐体数は中心窩(直径1.5mm、視角5度)に約11万個<sup>94)</sup>、黄斑部(中心窩を中心に直径5mm、視角16度)に約65万個<sup>95)</sup>、網膜全体で約680万個といわれる。したがって本症例の黄斑部の病変部に相当する錐体数は、錐体総数の1割以下と概算される。この概算結果をかえりみれば、本症例でoff応答急峻部の分光感度に異常をきたさなかつたことは、不合理というよりはむしろ当然であり、さらに本症で黄斑部の病変部位以外の領域における錐体機能がほぼ健全に保たれている事を示す所見と受けとめられる。結果XIIIに示したようにサル眼でxenon光凝固によって得た黄斑部の4乳頭径の大きさの人工的網脈絡膜萎縮眼では、off応答急峻部振幅の分光感度は正常対照眼に比べ明らかに低下した。サル眼の実験で得られた黄斑部の障害が光凝固を施した領域に大略限局すると仮定し、さらにサル眼での成績が人眼においても適用しうると想定した上で、サル眼における所見と本報の黄斑部脈絡膜欠損の症例におけるoff応答急峻部の分光感度の所見を併せ勘案すれば、off応答急峻部の異常は、黄斑部の2.5乳頭径より明らかに広範囲の障害を示し、おそらくは4乳頭径の領域相当ないしはそれ以上の広範囲の錐体の廃絶に相当する障害を意味すると指摘できる。本報の原発性黄斑部変性症のうちStargardt病-黄色斑眼底群の3群および4群、家族性ドルーゼ、PCDおよびBCAMDにおいてoff応答急峻部は異常を呈した。この知見は、検眼鏡所見によっては推定困難な広範囲の錐体障害の存在を、off応答急峻部を用いることによって初めて定量的に把握できることを臨床電気生理学的に示したものと解される。

以上、原発性黄斑部変性症を電気生理学的網膜層別機能検査法を用いて分析し、網膜内層、視細胞またはRPEの選択的かつ広範囲の障害を検出することによって上記疾患の主病変部位を明らかにし、さらに原発性黄斑部変性症における電気生理学的鑑別診断法の



原型を提示した。ここに本論文は、原発性黄斑部変性症の診断ならびに病態生理の解明に新たな道を拓くものとする。

## 結 論

原発性黄斑部変性症およびその類似疾患に電気生理学的網膜層別機能検査法を応用し以下の結論を得た。

1. 伴性遺伝性若年網膜分離症では錐体と網膜色素上皮には著しい異常は検出されず、主な異常は網膜内層に認められた。

2. Stargardt 病—黄色斑眼底群では、網膜色素上皮機能の選択的検査法である高浸透圧応答や Diamox 応答の異常が ERG の異常に先行して検出されたことから、本症の病変は網膜色素上皮に初発すると示唆された。

3. Best の卵黄様黄斑部変性症およびその保因者では、L/D のみならず高浸透圧応答も異常であり、網膜色素上皮の障害が示唆された。高浸透圧応答が BMD の保因者の検出に有用であることが示された。

4. 成人発症卵黄様黄斑ジストロフィでは L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答のすべてが正常範囲内にとどまったことから、本症は広範囲というよりもむしろ限局性の障害を主徴とする疾患であると示唆された。

5. 網膜色素上皮のパターンジストロフィでは高浸透圧応答が異常であり、網膜色素上皮の障害が示唆された。

6. 家族性ドルーゼでは高浸透圧応答が異常であり、網膜色素上皮の障害が示唆された。高浸透圧応答は家族性ドルーゼと老人性ドルーゼの鑑別に優れた方法となりうることが示された。

7. 斑状網膜症候群は眼底所見に類似性を有するのみでなく、機能的に共通する異常(網膜色素上皮障害)を保有する疾患であると示唆された。

8. 進行性錐体ジストロフィでは ERP および off 応答急峻部に異常を呈したことから、錐体レベルでの障害が本報で初めて実証された。進行性錐体ジストロフィには、錐体レベルの障害を主徴とすると思われる症例 (type 1) と錐体レベルの障害のみでなく錐体系網膜内層の障害もまた関与していると思われる症例 (type 2) の 2 型に電気生理学的に分けられた。

9. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィでは L/D、高浸透圧応答および Diamox 応答はすべて正常範囲内にあり、さらに scotopic b 波、photopic b 波、律動様小波、30 Hz flicker ERG および off 応答急峻部などの ERG 応答のすべてが正常範囲内にとどまったことから、本症では網膜および網膜色素上皮に広範囲の

著しい障害はないと示唆された。

10. 良性中心輪状黄斑ジストロフィでは、ERG の錐体系応答と桿体系応答がともに障害される点において機能的には進行性錐体桿体ジストロフィと類似した。しかしながら良性中心輪状黄斑ジストロフィでは進行性錐体桿体ジストロフィと異なり ERG の各成分の頂点潜時に著しい延長を認めないことから、良性中心輪状黄斑ジストロフィと進行性錐体桿体ジストロフィとは鑑別され、両者が互いに病態を異にする疾患であると示唆された。

11. 非原発性または先天性停止性と思われているところの中心性漿液性脈絡網膜症、老人性円盤状黄斑部変性症および先天性黄斑部脈絡膜欠損の症例では電気生理学的に著しい異常を認めず、したがってこれらの症例における病態は広範囲というよりもむしろ限局性の障害を主徴とすると見做された。

12. 以上の知見から原発性黄斑部変性症では非原発性の黄斑部疾患とは異なり眼底所見からは予想し難い広範囲の障害が存在することが明らかとなり、電気生理学的網膜層別機能検査法が原発性黄斑部変性症の主病変部位の推定に極めて有用であると結論された。原発性黄斑部変性症における以上の電気生理学的検索所見にもとづいて鑑別診断のフローチャートを案出した。ここに本研究が原発性黄斑部変性症の病態生理の解明により立ち入った洞察を与えたのみならず鑑別診断にも際立った進歩をもたらしたものとする。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師米村大蔵教授に深甚の謝意を捧げます。本研究に多大なる御協力を賜りました河崎一夫助教授に深謝いたします。

本研究の要旨は第89回日本眼科学会総会 (1985) シンポジウム「黄斑疾患」にて講演した。

## 文 献

- 1) 松井瑞夫: 原発性黄斑部変性症の分類とその臨床像, 眼科Mook, 第26巻, 網膜脈絡膜の変性疾患(窪田編), 140-152頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 2) François, J., de Rouck, A., Verriest, G. & Szmigielski, M.: An extended clinical test of the ocular standing potential and its results in some cases of retinal degeneration. Proc. 4th ISCERG Symp. Jpn. J. Ophthalmol., 10, Suppl., 257-268 (1966).
- 3) François, J., de Rouck, A., & Fernandes-Sasso, D.: Electro-oculography in vitelliform degeneration of the macula. Arch. Ophthalmol., 77,

- 726-733 (1967).
- 4) **Best, F.**: Über eine hereditäre Macula-affection. *Ztschr. Augenheilk.*, **13**, 199-122 (1905).
  - 5) **Deutman, A. F.**: Electro-oculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea. *Arch. Ophthalmol.*, **81**, 305-316 (1969).
  - 6) **Weingeist, T. A., Kobrin, J. L. & Watzke, R. C.**: Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, **100**, 1108-1114 (1982).
  - 7) **Frangieh, G. T., Green, W. R. & Fine, S. L.**: A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, **100**, 1115-1121 (1982).
  - 8) **Hadden, O. B. & Gass, J. D. M.**: Fundus flavimaculatus and Stargardt's disease. *Am. J. Ophthalmol.*, **82**, 527-539 (1976).
  - 9) **Skalka, H. W.**: Electrophysiologic variability in fundus flavimaculatus. *Proc. 16th ISCEV Symp., Jpn. J. Ophthalmol., Suppl.*, 75-79 (1979).
  - 10) 米村大蔵: 人眼網膜電図の研究. *日眼*, **81**, 1632-1665 (1977).
  - 11) **Yonemura, D.**: Study of the human electroretinogram, new approaches to ophthalmic electrodiagnosis. *Proc. 16th ISCEV Symp., Jpn. J. Ophthalmol., Suppl.*, 75-79 (1979).
  - 12) **Yonemura, D. & Kawasaki, K.**: New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potential, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential. *Doc. Ophthalmol.*, **48**, 163-222 (1979).
  - 13) 米村大蔵・河崎一夫: 臨床網膜電図学. 第1版, 医学書院, 東京, 1985.
  - 14) 米村大蔵・河崎一夫: 律動様小波とその臨床, *眼科Mook*, 第14巻, 眼と電気生理(田沢編), 59-70頁, 金原出版, 東京, 1980.
  - 15) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷の効果とその臨床応用. (2)正常者における検討. *日眼*, **86**, 385-395 (1982).
  - 16) **Stone, F. L. & Brown, J. H. U.**: Program in drug research. *J. Am. Pharm. Ass. Ns.*, **8**, 439-442 (1968).
  - 17) 小川 龍・藤田達三・福田義一: 日本人の循環血液量正常値の研究. *呼循*, **18**, 79-84 (1970).
  - 18) **Shatz, H., Burton, T., Yannuzzi, L. & Rabb, M.**: Interpretation of fundus fluorescein angiography. C. V. Mosby, St. Louis, 1978.
  - 19) **Noble, K. G. & Carr, R. E.**: Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.*, **97**, 1281-1285 (1979).
  - 20) **Fish, G., Grey, R., Shemi, K. S. & Bird, A. C.**: The dark choroid in posterior retinal dystrophies. *Brit. J. Ophthalmol.*, **65**, 359-363 (1981).
  - 21) **Kraushar, M. F., Margolis, S., Morse, P. H. & Nugent, M. E.**: Pseudohypopyon in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.*, **94**, 30-37 (1982).
  - 22) **Miller, S. A.**: Fluorescence in Best's vitelliform dystrophy, lipofuscin and fundus flavimaculatus. *Br. J. Ophthalmol.*, **62**, 256-260 (1978).
  - 23) **Miller, S. A.**: Multifocal Best's vitelliform dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, **95**, 984-990 (1977).
  - 24) **Gass, J. D. M.**: A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, **72**, 139-156 (1974).
  - 25) **Gass, J. D. M.**: Stereoscopic atlas of macular diseases. p170-175, C. V. Mosby, Saint Louis, 1977.
  - 26) **Krill, A. E.**: Vitelliruptive macular dystrophy, p665-704. In A. E. Krill (ed.), *Krill's hereditary retinal and choroidal diseases*, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
  - 27) **Sjögren, H.**: Dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae. *Acta Ophthalmol.*, **28**, 279-295 (1950).
  - 28) **Deutman, A. F., van Blommestein, J. D. A., Henkes, H. E., Waardenburg, P. J. & van Driest, E. S.**: Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. *Arch. Ophthalmol.*, **83**, 558-569 (1970).
  - 29) **Mesker, R. P., Oosterhuis, J. A. & Delleman, J. W.**: A retinal lesion resembling Sjogren's dystrophia reticularis laminae pigmentosae retinae. *Perspect. Ophthalmol.*, **2**, 40-45 (1970).
  - 30) **Slezak, H. & Hommer, K.**: Fundus pulverulentus. *Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, **178**, 177-182 (1969).
  - 31) **Hsieh, R. C., Fine, B. S. & Lyous, J. S.**: Patterned dystrophies of the retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol.*, **95**, 429-435 (1977).
  - 32) **Marmor, M. F. & Byers, B.**: Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol.*, **84**, 32-44 (1977).
  - 33) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の分類, 3. 新しい分類の提唱. *眼科Mook*, 第8巻, 糖尿病と眼(福田編), 216-219頁, 金原出版, 東京, 1979.
  - 34) **Krill, A. E. & Klein, B. A.**: Flecked retina syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **74**, 496-508 (1965).

- 35) **Krill, A. E.**: Flecked retina diseases, p734-824. In A. E. Krill (ed.), *Krill's hereditary retinal and choroidal diseases*, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
- 36) **Krill, A. E., Deutman, A. F. & Fishman, M.**: The cone degenerations. *Doc. Ophthalmol.*, **35**, 1-80 (1973).
- 37) **Krill, A. E.**: Cone degeneration, p421-478. In A. E. Krill (ed.), *Krill's hereditary retinal and choroidal diseases*, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
- 38) **Goodman, G., Ripps, H. & Siegel, I. M.**: Cone dysfunction syndromes. *Arch. Ophthalmol.*, **70**, 214-231 (1963).
- 39) **Krill, A. E. & Deutman, A. F.**: The various categories of juvenile macular degeneration. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, **70**, 230-245 (1972).
- 40) **Ohba, N.**: Progressive cone dystrophy; four cases of unusual form. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **18**, 50-69 (1974).
- 41) 飯沼 巖・愛川和代: 22年前に見た Progressive cone dystrophy のその後, *眼紀*, **28**, 1588-1594 (1977).
- 42) **Berson, E. L., Gouras, P. & Gunkel, R. D.**: Progressive cone-rod degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, **80**, 68-76 (1968).
- 43) **Berson, E. L., Gouras, P. & Gunkel, R. D.**: Progressive cone degeneration, dominantly inherited. *Arch. Ophthalmol.*, **80**, 77-83 (1968).
- 44) **Verriest, G.**: Further studies on acquired deficiency of color discrimination. *J. Opt. Soc. Am.*, **53**, 185-195 (1963).
- 45) **Krill, A. E.**: Regional choroidal atrophies, p939-978. In A. E. Krill(ed.), *Krill's hereditary retinal and choroidal diseases*, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
- 46) **Carr, R. E.**: Central areolar choroidal dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, **73**, 32-35 (1965).
- 47) **Ferry, A. P., Llovera, I. & Shafer, D. M.**: Central areolar choroidal dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, **88**, 39-43 (1972).
- 48) **Sorsby, A. & Crick, R. P.**: Central areolar choroidal sclerosis. *Br. J. Ophthalmol.*, **37**, 129-139 (1953).
- 49) **Ashton, N.**: Central areolar choroidal sclerosis. A histo-pathologic study. *Br. J. Ophthalmol.*, **37**, 140-147 (1953).
- 50) 湯沢美都子・若菜恵一・松井瑞夫: 中心性輪紋状脈絡膜萎縮症の病像の検討. *臨眼*, **37**, 453-459 (1983).
- 51) **Deutman, A. F.**: Benign concentric annular macular dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.*, **78**, 384-396 (1974).
- 52) **van den Biesen, P. R., Deutman, A. F. & Pinckers, A. J. L. G.**: Evolution of benign concentric annular macular dystrophy. *Am. J. Ophthalmol.*, **100**, 73-78 (1985).
- 53) 宇山昌延: 老人性円盤性黄斑部変性症. *眼科*, **21**, 511-520 (1979).
- 54) 松井瑞夫・湯沢美都子: 原発性黄斑部変性症の診断基準作製に関する研究. 厚生省特定疾患, 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和53年度研究報告書, 111-119 (1979).
- 55) **Green, W. R.**: Pathology of the macula, macular dystrophies, p925-927. In W. H. Spencer (ed.), *Ophthalmic pathology*, Vol.2, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1985.
- 56) **Duke-Elder, S.**: Congenital deformities, p614-619. In S. Duke-Elder (ed.), *System of ophthalmology*, Henry Kimpton, London, 1964.
- 57) 米村大蔵: 電気生理学的手法による網膜層別機能検査とくに網膜色素上皮の薬物誘発応答. *眼紀*, **36**, 672-681 (1985).
- 58) **Yanoff, M., Rahn, E. K. & Zimmerman, L. E.**: Histopathology of juvenile retinoschisis. *Arch. Ophthalmol.*, **79**, 49-53 (1968).
- 59) **Deutman, A. F.**: Vitreoretinal dystrophies, p1043-1108. In A. E. Krill (ed.), *Krill's hereditary retinal and choroidal diseases*, Harper & Row, Hagerstown, 1977.
- 60) **Arden, G. B., Barrada, A. & Kelsey, J. H.**: New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Br. J. Ophthalmol.*, **46**, 449-467 (1962).
- 61) **Gouras, P. & Carr, R. E.**: Light-induced DC responses of monkey retina before and after central retinal artery interruption. *Invest. Ophthalmol.*, **4**, 310-317 (1965).
- 62) **Merin, S. & Landau, J.**: Abnormal findings in relatives of patients with juvenile hereditary macular degeneration (Stargardt's disease). *Ophthalmologica*, **161**, 1-10 (1970).
- 63) **Fishman, G. A.**: Fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.*, **94**, 2061-2067 (1976).
- 64) **Anmarkrud, N.**: Fundus fluorescein angiography in fundus flavimaculatus and Stargardt's

- disease. *Acta Ophthalmol.*, **57**, 171-182 (1979).
- 65) Irvine, A. R. & Wergeland, F. L. Jr: Star-gardt's hereditary progressive macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.*, **56**, 817-826 (1972).
- 66) Eagle, R. C., Lucier, A. C., Bernardino, V. B. & Yanoff, M.: Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. *Ophthalmology*, **87**, 1189-1200 (1980).
- 67) Steinberg, R. H., Linsenmeier, R. A. & Griff, E. R.: Three light-evoked responses of the retinal pigment epithelium. *Vision Res.*, **23**, 1315-1323 (1983).
- 68) 向 茂雄・米村大蔵・河崎一夫: 高浸透圧応答, 網膜色素上皮の膜電位からの検討. *日眼*, **88**, 1492-1496 (1984).
- 69) 若林謙二・山崎清彦・河崎一夫・米村大蔵: 高張液が light rise におよぼす抑圧効果の研究. *日眼*, **89**, 423-427 (1985).
- 70) Deutman, A. F. & Rumke, A. M. L.: Reticular dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol.*, **82**, 4-9 (1969).
- 71) 真館幸子: 眼球常存電位におよぼす高浸透圧負荷効果とその臨床応用, (III) 数種の眼底疾患における検討. *日眼*, **86**, 396-413 (1982).
- 72) Farkas, T. G.: Drusen of the retinal pigment epithelium. *Surv. Ophthalmol.*, **16**, 75-87 (1971).
- 73) Newell, F. W., Krill, A. E. & Farkas, T. G.: Drusen and fundus flavimaculatus: clinical functional and histologic characteristics. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. & Otol.*, **76**, 88-100 (1972).
- 74) Fishman, G. A., Carrasco, C. & Fishman, M.: The electro-oculogram in diffuse (familial) drusen. *Arch. Ophthalmol.*, **94**, 231-233 (1976).
- 75) Deutman, A. F. & Jansen, L. M. A. A.: Dominantly inherited drusen of Bruch's membrane. *Br. J. Ophthalmol.*, **54**, 373-382 (1970).
- 76) 河崎一夫・若林謙二・米村大蔵・田辺謙二・川口泉・真館幸子・宇山昌延: 網膜疾患の電気生理学的分析, Flecked retina syndrome. *臨眼*, **36**, 297-300 (1982).
- 77) Yonemura, D., Kawasaki, K., Wakabayashi, K., Madachi-Yamamoto, S. & Kawaguchi, I.: New approach to electrophysiological analysis of flecked retina syndrome. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, **31**, 165-175 (1982).
- 78) Babel, J. & Stangos, N.: Progressive degeneration of the photopic system. *Am. J. Ophthalmol.*, **75**, 511-525 (1973).
- 79) François, J., De Rouck, A. & De Laey, J. J.: Progressive cone dystrophies. *Ophthalmologica*, **173**, 81-101 (1976).
- 80) 河崎一夫・米村大蔵・仲里博彦・若林謙二・白尾裕・坂井尚登: 網膜電図における明所視過程の研究. *日眼*, **84**, 1574-1580 (1980).
- 81) 若林謙二・米村大蔵・河崎一夫・宇山昌延: 網膜脈絡膜疾患の電気生理学的分析, Choroideremia. *眼紀*, **35**, 775-779 (1984).
- 82) Maffei, L. & Fiorentini, A.: Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of optic nerve. *Science*, **211**, 953-954 (1981).
- 83) Ringo, J., Van Duk, B. & Spekrijse, H.: Pattern ERG of the cat. *Vision Res.*, **24**, 859-965 (1984).
- 84) 白尾 裕・河崎一夫・米村大蔵・輪島良平: Pattern reversal 刺激によるカエル ERG, 網膜内層由来について. *日眼*, **87**, 357-362 (1983).
- 85) Schuurmans, R. P. & Berninger, T.: Luminance and contrast responses recorded in man and cat. *Doc. Ophthalmol.*, **59**, 187-197 (1985).
- 86) Klien, B. A. & Krill, A. E.: Fundus flavimaculatus. Clinical, functional and histologic observations. *Am. J. Ophthalmol.*, **64**, 3-23 (1967).
- 87) 清水弘一・野寄喜美春: レーザー光凝固, 126-131 頁, 医学書院, 東京, 1982.
- 88) 宇山昌延: 網膜色素上皮形態と機能. *眼科*, **26**, 1033-1043 (1984).
- 89) Gass, J. D. M.: Bullous retinal detachment, an unusual manifestation of idiopathic central serous choroidopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, **75**, 810-821 (1973).
- 90) 宇山昌延・塚原 勇・浅山邦夫: Multifocal posterior pigment epitheliopathy, 多発性後極部網膜色素上皮症とその光凝固による治療. *臨眼*, **31**, 359-372 (1977).
- 91) Gass, J. D. M.: Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch. Ophthalmol.*, **80**, 177-185 (1968).
- 92) Burgess, D.: Subretinal neovascularization in a pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *Retina*, **1**, 151-155 (1981).
- 93) Klein, R., Lewis, R. A., Meyers, S. M. & Myers, F. L.: Subretinal neovascularization associated with fundus flavimaculatus. *Arch.*

Ophthalmol., 96, 2054-2057 (1978).

**Electrodiagnosis of primary macular dystrophies** Kenji Wakabayashi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 – J. J. J. Med. Soc., 95, 399–439 (1986)

**Key words:** electro-oculogram (EOG), electroretinogram (ERG), juvenile retinoschisis, Stargardt's disease, fundus flavimaculatus, Best's macular dystrophy, foveomacular vitelliform dystrophy, pattern dystrophy, familial drusen, progressive cone dystrophy, central areolar choroidal dystrophy, benign concentric annular macular dystrophy

#### Abstract

Primary macular dystrophies were studied with electrophysiological methods developed in our department. The electroretinographic rapid off-response and early receptor potential were studied in order to evaluate the cone activity; the oscillatory potentials (OP), photopic  $b(b_p)$  – and scotopic  $b(b_s)$  – waves were used to estimate the inner retinal activities; the electro-oculographic light rise (light peak to dark trough ratio, L/D), hyperosmolarity response and Diamox response were used to assess the retinal pigment epithelium (RPE) activities.

In juvenile retinoschisis the  $b_s$ -wave and OP were low in amplitude; the rapid off-response, L/D, hyperosmolarity response and Diamox response were within normal ranges. These findings indicate that the primary affected site in juvenile retinoschisis is in the inner retina.

In Stargardt's disease-fundus flavimaculatus (four subgroups based on fundus appearance; Noble & Carr, 1979), the hyperosmolarity response was diminished in group 2. The hyperosmolarity response and Diamox response were suppressed in groups 3 and 4. The RPE abnormality, which was disclosed by these responses preceded the retinal abnormality assessed by the ERG. These findings are consistent with the histological findings that the primary defect of this disease is in the RPE.

In Best's macular dystrophy (BMD) and its genetic carrier, the hyperosmolarity response as well as the L/D were subnormal. This indicates an RPE abnormality. The hyperosmolarity response is useful in detecting genetic carriers of BMD.

In foveomacular vitelliform dystrophy (adult type), the functional abnormalities seemed to be restricted to the macular area.

The subnormal hyperosmolarity response in pattern dystrophy and familial drusen indicates an RPE abnormality. This response may be useful for differentiating familial drusen from senile drusen since it remains normal in senile drusen.

In progressive cone dystrophy (PCD), the diminution of the ERP and the rapid off-response in addition to the suppression of both the  $b_p$ -wave and the 30Hz flicker ERG indicate an abnormality in the cone receptor cells per se. Two types of PCD were discernible with a 4 Hz ERG. PCD of type 1 showed the general diminution in the components of the 4 Hz ERG, whereas the 4 Hz ERG of type 2 PCD showed the P III-like configuration. This indicates that the inner retina may be more deteriorated in type 2 than type 1.

In central areolar choroidal dystrophy, no significant electrophysiological abnormalities were

detected.

In benign concentric annular macular dystrophy (BCAMD), scotopic as well as photopic responses in the ERG were deteriorated. The functional characteristics of the disease resembled progressive cone-rod dystrophy (PCRD). BCAMD, however, can be differentiated from PCRD by the 4 or 30 Hz ERG: the peak latency of each component (such as the a-wave, b-wave and off-response) is delayed in PCRD but not BCAMD.

The findings of this study are useful for the differential diagnosis of the primary macular dystrophies and the evaluation of the main affected sites.