

301 黄斑ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

黄斑ジストロフィー (macular dystrophy) は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る。一般にジストロフィー (dystrophy) とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、黄斑ジストロフィーとは、何らかの遺伝子異常によって黄斑部の機能障害を来す一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィーの診断には、(1) 基本的に両眼性である。(2) 家族性、遺伝性の疾患である。(3) なんら外因が加わることなしに発生する。(4) 他覚的検査所見、自覚的機能検査所見、いずれからみても徐々に進行する。これらの4つの項目を満たす (厚生省特性疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 黄斑ジストロフィー診断の手引きを参照)。なお黄斑ジストロフィーとは狭義には病変が黄斑部に限局した状態を指すが、多くの病型において病変は黄斑部から後極部に広がり、ときに周辺部網膜まで及ぶことがある。

2. 原因

黄斑ジストロフィーのいくつかの病型については原因遺伝子が報告されているが、原因遺伝子が不明のものもある (表1)。各黄斑ジストロフィーの詳細な発症原因は不明のものも多い。

3. 症状

徐々に進行する両眼の視力低下、色覚異常、中心視野異常、羞明。自覚症状の出現時期は、幼児期から中高年期までと幅広い。

4. 治療法

治療法はない。

5. 予後

次第に視力低下が進行し、矯正視力が0.1以下となることが多い。このため、特に書字・識字において著しい困難を生じるが、周辺視野は保たれるため完全な失明には至らない*。

* 錐体-杆体ジストロフィーでは進行期には著明な周辺視野狭窄がみられることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
1,000名
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要（進行性に視力低下を認める。）
5. 診断基準
あり（日本眼科学会で承認予定の診断基準あり。）
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の者を対象とする。

○ 情報提供元

日本眼科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

両眼視力低下(急性の視力低下は除外する。)

B 検査所見

- ① 眼底写真:両眼黄斑部の対称性の萎縮性病変、黄斑分離、あるいは沈着物。
- ② 蛍光眼底造影(FA)または眼底自発蛍光:病巣に一致した異常蛍光。
- ③ 電気生理学的検討:
 - ・全視野 ERG(とくに錐体系)の反応減弱
 - ・多局所および黄斑局所 ERG の反応減弱
 - ・EOG の L/D 比の低下
- ④光干渉断層計(OCT):病巣部における網膜の形態異常

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・ 薬物による視力低下
 - クロロキン、ハイドロオキシクロロキン、ティオリダジン、タモキシフェン等
- ・ 外傷性(あるいは近視性)網脈絡膜萎縮
- ・ 後天性網脈絡膜疾患 (CSC、AZOOR、MEWDS 等)
- ・ 先天性コロボーマ、先天性黄斑低形成
- ・ 加齢黄斑変性萎縮型:年齢 50 歳以上の症例において黄斑に地図状萎縮がみられる。地図状萎縮は、
 - 1) 直径 250 μm 以上、2) 円形、卵円形、房状または地図状の形態、3) 境界鮮明、4) 網膜色素上皮の低色素または脱色素変化、5) 脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能の全てを満たし、軟性ドルーゼン、reticular pseudodrusen、色素沈着を伴うことがある。
- ・ 続発性黄斑変性:黄斑疾患の既往がある。萎縮病変は両眼非対称性。

D 家族歴

<診断のカテゴリー>

Definite:

- ・ A項目+B項目のうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外する。
- ・ 検査所見の特徴からそれぞれの病型の診断の要件を満たせば Definite とする。
- ・ Probable の項目を満たし、明らかな家族歴を満たせば Definite とする。

Probable:

- ・ B項目のうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
- ・ A項目あるいはB項目の1項目以上があり、C項目の鑑別すべきものを除外したもの。

<特異的な所見から診断が可能なものの>

(検査所見の特徴からそれぞれ以下の要件を満たした場合に Definite とする)

1. 卵黄様黄斑ジストロフィー(ベスト病)

B-① 眼底写真(必須): 卵黄様病巣(図 1A)、偽蓄膿様病巣(図 2A)、いり卵様病巣(図 3A)を認める。

それぞれ図を参照。卵黄様物質が吸収すると非典型的な萎縮病巣になる(図 4)。

B-② 眼底自発蛍光: 卵黄様物質は過蛍光(図 1B、図 2B、図 3B)を示す。

蛍光眼底造影(FA): 卵黄様物質はブロックによる低蛍光(図 1C)を示す。

B-③ 電気生理学的検討(必須): EOG は L/D 比が低下する。

B-④ OCT: 卵黄様黄斑物質は網膜下に貯留している(図 1D、図 2C、図 3C)。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②眼底自発蛍光あるいは FA と B-③電気生理学的検査で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

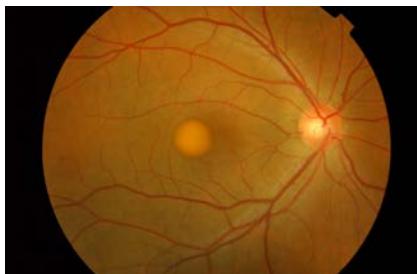


図1A 卵黄様黄斑ジストロフィー; 卵黄期
黄斑部に目玉焼の卵黄様の円形病巣がみられる。

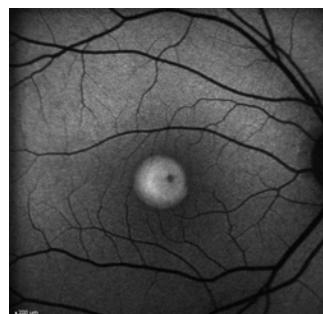


図1B 図1Aの眼底自発蛍光
卵黄様病巣は過蛍光を示す

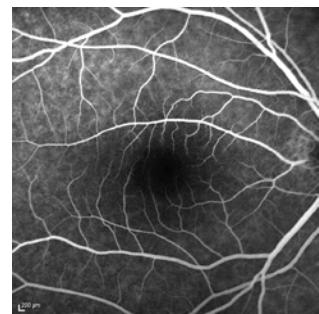


図1C 図1AのFA
卵黄様病巣は背景蛍光をブロックして低蛍光を示す。

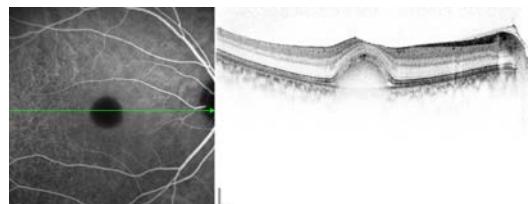


図1D 図1AのOCT
卵黄様病変は網膜下に高反射として認められる。

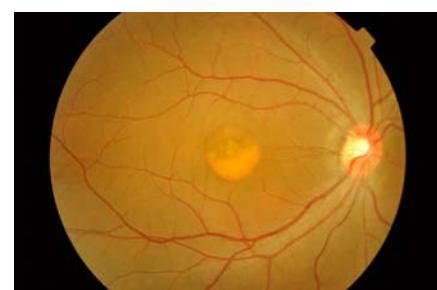


図2A 卵黄様黄斑ジストロフィー; 偽蓄膿期
卵黄様病巣がくずれて、偽蓄膿様に下方に黄色物質が蓄積している。

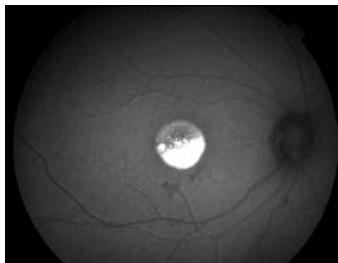


図2B 図2Aの眼底自発蛍光
下方の黄色物質が蓄積している部は過蛍光を示す。

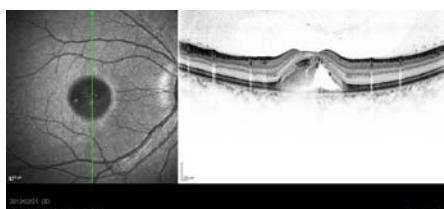


図2C 図2AのOCT
卵黄様物質は下方に蓄積しているようにみえる。
上方は漿液となり低反射を示すが、網膜下面には高反射物質が付着している。



図3A 卵黄様黄斑ジストロフィ; 炒り卵期
まだらに蓄積した卵黄様物質がみられる。

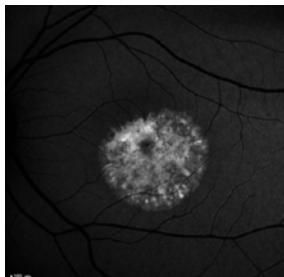


図3B 図3Aの眼底自発蛍光
卵黄様物質は過蛍光を示すが、卵黄様物質が消失
した部は網膜色素上皮の萎縮ため低蛍光を示す。

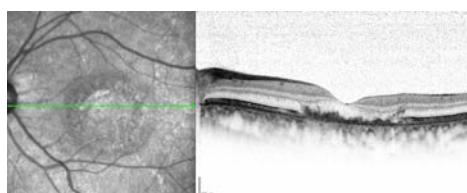


図3C 図3AのOCT
ドーム状隆起は平坦化し、卵黄様物質の沈着がみられる。
一部外颗粒層に迷入している。

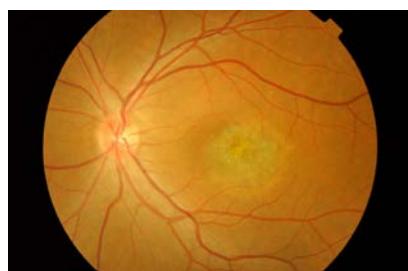


図4 卵黄様黄斑ジストロフィ; 萎縮期(図3の1年後)
網膜色素上皮の萎縮が進行してきている。

2. Stargardt 病

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑の萎縮病巣(典型的萎縮病巣は正常の中心窓領域を取り囲んで輪状の脱色素帯、いわゆる標的黄斑病巣を示すもの(図 5)、金属様反射を有する萎縮病巣(beaten-metal atrophy))。典型的な症例では、黄斑周囲あるいは後極部に黄色斑を伴う(図 6A)。
- B-② 眼底自発蛍光: 背景蛍光全体が増強する。黄斑の萎縮病巣は低蛍光、黄色斑は過蛍光を示す(図 6B)。また、peripapillary sparing(視神経乳頭周囲の網膜および色素上皮が温存される所見)も診断に有用である。
- 蛍光眼底造影(FA 必須): dark choroid(背景蛍光が暗くみえる)がみられる(図 6C)。
- B-③ 電気生理学的検討: 全視野 ERG、EOG はさまざまである。黄斑部のERGでは反応減弱が見られる。
- B-④ OCT: 黄斑部は視細胞内節外節接合部(IS/OS)の消失と網膜の菲薄化がみられる。黄色斑は網膜色素上皮の瘤状隆起を示す(図 6D)。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影、眼底自発蛍光で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

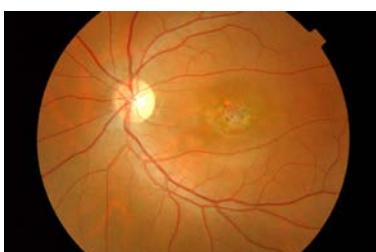


図5 Stargardt病
黄色斑を伴わず、黄斑変性のみがみられる。

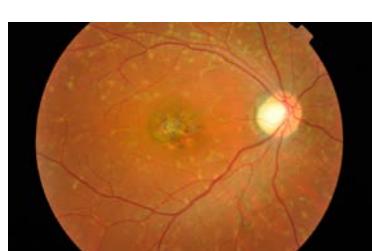


図6A Stargardt 病
黄斑萎縮病巣と多数の黄色斑を認める。

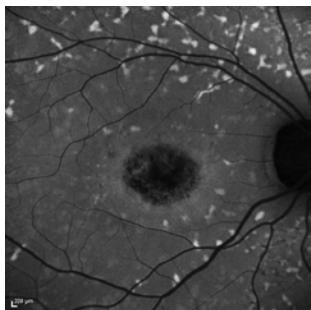


図6B 図6Aの眼底自発蛍光
黄斑萎縮部は低蛍光、その周囲は淡い過蛍光を示す。
黄色斑を過蛍光を示す。



図6C 図6AのFA
背景蛍光は暗く、dark choroid を示している。
黄色斑は淡い過蛍光を示している。

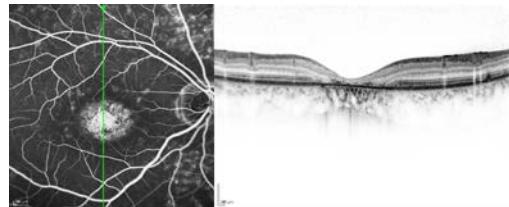


図6D 図6AのOCT
IS/OSの消失と網膜の菲薄化がみられる。

3. オカルト黄斑ジストロフィー

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑部に視力低下を説明できる検眼鏡的な異常がない。
- B-② 蛍光眼底造影(FA): 黄斑部に視力低下を説明できる異常がない^{*1}。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): 錐体と杆体を分離した全視野網膜電図は正常^{*2}。黄斑局所的 ERG の反応が減弱、または多局所 ERG で中心部の反応が減弱。
- B-④ OCT: 錐体外節先端(COST)の消失、IS/OS の不明瞭化がみられる。進行すると IS/OS ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層も菲薄化する。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真、B-②の蛍光眼底造影、および B-③電気生理学的検討のうち全ての特徴を満たす場合に診断する。

* 1 蛍光眼底造影がアレルギーなどで施行困難な場合、眼底自発蛍光で代用することも可能である。眼底自発蛍光は、正常か、もしくは中心窩にわずかな過蛍光が見られる程度の、ごく軽度の異常である。

* 2 錐体応答や 30-Hz フリッカ ERG は軽度低下することもある。

4. 錐体ジストロフィー、および錐体杆体ジストロフィー

- B-① 眼底写真(必須): ほとんど異常がないもの、黄斑部に萎縮病巣(典型病巣は標的黄斑病巣、網膜色素上皮のびまん性萎縮(色素沈着を伴うことあり)(図 7A))などさまざまである。
- B-② 蛍光眼底造影(FA)、眼底自発蛍光(AF): FAでは萎縮に一致して window defect による過蛍光、脈絡毛細血管板萎縮による低蛍光など。AFでは萎縮部位に一致して低蛍光が見られる。病変の境界部に輪状過蛍光が見られることがある。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): ERG で錐体系 ERG の反応減弱(図 7B)。杆体系 ERG の振幅低下がみられることがある(錐体-杆体ジストロフィー)が、錐体系 ERG の異常のほうが高度である。
- B-④ OCT: COST は消失する。IS/OS の反射は減弱する。網膜外層の菲薄化がみられる(図 7C)。

●診断の要件

診断はB-①眼底あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討のうち ERG で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

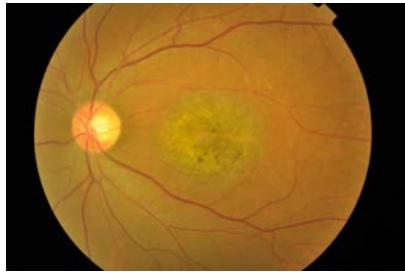


図7A 離体ジストロフィー
黄斑部に萎縮病巣と色素斑が認められる。

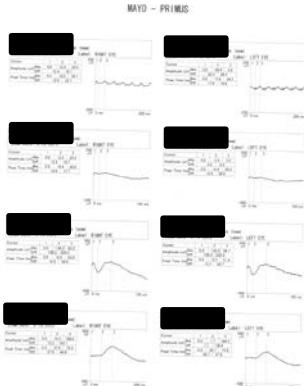


図7B 図7A症例のERG
Flicker ERG、photopicERG の振幅の低下を認める。

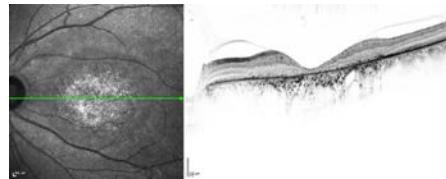


図7C 図7AのOCT
黄斑部のIS/OSラインの消失があり、その周囲ではIS/OSラインは保たれている。
また、網膜外層の菲薄化と網膜色素上皮の萎縮による脈絡膜の反射亢進がみられる。

5. X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症

(視力:屈折値は遠視であることが多く、眼底変化が目立たない症例では屈折性弱視と誤診されることもある。)

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑に中心窩分離を呈する。進行例では網膜色素上皮の萎縮を伴う非定型的な変性病巣になる(図8)。約半数では周辺部網膜に網膜分離症や網膜反射の異常などを伴う。
- B-② 眼底自発蛍光: 中心窩の囊胞に一致し、過蛍光がみられる。
- 蛍光眼底造影(FA): 黄斑分離は蛍光漏出を示さない。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): フラッシュERGではb波は著しく減弱し、一般にnegative typeを示す(図9)が、若年例では正常型を示すこともある。
- B-④ OCT(必須): 中心窩周囲の網膜内層、多くは内顆粒層と外網状層に網膜分離所見が認められる(図10)。

●診断の要件

診断はB-①眼底写真あるいはB-④OCTとB-③電気生理学的検討のERGでいずれも上記の特徴を満たす場合に診断する。男性のみに発症することも診断の一助になる。

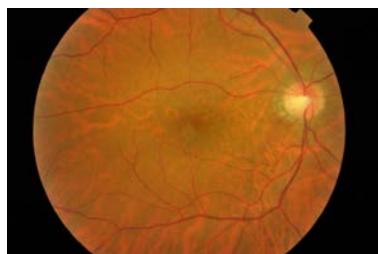


図8 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症の進行例
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮を認める。

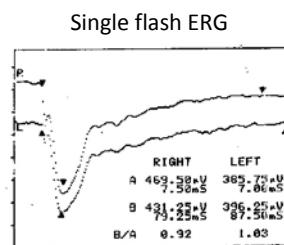


図9 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症 フラッシュERG
b波は著しく減弱し、陰性波の波形を示す。

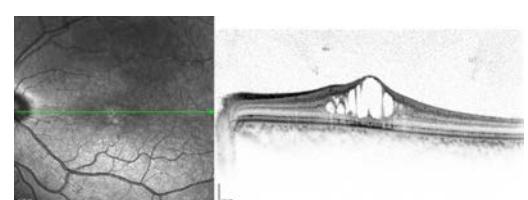


図10 X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症のOCT
中心窩に大きな囊胞様網膜分離があり、その周囲の網膜には内顆粒層と外網状層に小さい囊胞様網膜分離がみられる。

6. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー

B-① 眼底写真(必須)：地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣を認める。

初期には黄斑あるいは傍黄斑に顆粒状に網膜色素上皮の萎縮病巣が出現する。進行すると網膜色素上皮萎縮病巣内に地図状萎縮病巣が出現し、拡大し、やがて地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣になる(図 11A、図 11B)。

B-② 眼底自発蛍光(必須)：黄斑部は脈絡膜萎縮により境界鮮明な低蛍光、その辺縁にはリング状の過蛍光がみられる(図 11C)。

蛍光眼底造影(FA)：初期には病変に一致して window defect、進行期には境界鮮明な低蛍光の中に脈絡膜中大血管像がみられる。

B-③ 電気生理学的検討：ERG、EOG は多くの場合正常である。

B-④ OCT：網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる(図 11D)。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

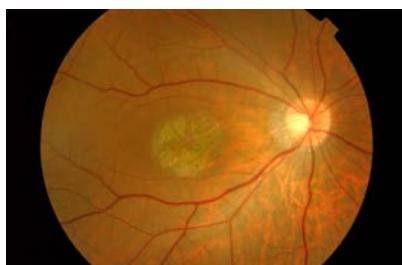


図11A 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー
黄斑部に萎縮病巣がみられ、脈絡膜中大血管が透見される。



図11B 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー(図 11A の左眼)
右眼と同様に萎縮病巣がみられる。



図11C 図11Aの眼底自発蛍光
黄斑部は脈絡膜萎縮により低蛍光、その周囲はリング状の過蛍光がみられる。

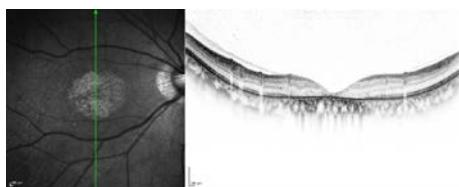


図11D 図11AのOCT
萎縮病巣では網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる。
また、萎縮病巣では脈絡膜が高反射に観察される。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の者を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。