

XLRS 1 遺伝子検索により診断できた先天網膜分離症の 1 例

武谷 亮, 横山 利幸, 堀田 喜裕, 岩田 文乃
矢沢 興司, 藤木 慶子, 金井 淳

順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

背 景 : 左眼黄斑円孔を伴う網膜剥離として手術加療を行った 3 歳男児を経験した。X 連鎖性先天網膜分離症を疑っていたが、遺伝子検査によって診断できた。

症 例 : 既往歴・家族歴には特記すべきことはなかった。左眼黄斑部は円孔となっており、両眼とも典型的な車軸状変化はなかった。家族歴がなく、右眼は矯正視力 1.2 で、中心窩反射も観察されるようになり、網膜電図(ER-G)にも異常がなかったため、X 連鎖性先天網膜分離症であるとは確定できずにいた。症例の白血球の DNA から XLRS 1 遺伝子を検討したところ、ミスセンス変異, Arg 102 Gln をヘミ接合体で確認した。XLRS 1 遺伝子の

Arg 102 Gln 変異は、ドイツに 1 家系、英国に 2 家系、米国に 2 家系報告されており、このことから、今回の症例も X 連鎖性先天網膜分離症であると診断した。

結 論 : 典型的な眼底所見を呈さない X 連鎖性先天網膜分離症では、時に診断が困難であり、XLRS 1 遺伝子の検討による遺伝子診断が有用と考えられた。(日眼会誌 103 : 817—820, 1999)

キーワード : X 連鎖性先天網膜分離症, XLRS 1 遺伝子, 網膜剥離, 黄斑円孔, ミスセンス変異

A Case of Juvenile Retinoschisis Diagnosed by Analysis of the XLRS 1 Gene

Ryo Taketani, Toshiyuki Yokoyama, Yoshihiro Hotta, Fumino Iwata
Kouji Yazawa, Keiko Fujiki and Atsushi Kanai

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

Background : We report on a 3 year-old boy who was first diagnosed with retinal detachment and macular hole and received surgical treatment. X-linked juvenile retinoschisis was determined by DNA analysis.

Case : Past or family history was not recognized. There was left macular hole but no typical spoke-like foveal retinoschisis was observed in either eye. We could not diagnose the case as X-linked juvenile retinoschisis because there was no family history of it, central foveal reflex was observed in right eye with corrected visual acuity of 1.2, and no abnormality was recorded in the electroretinogram. High molecular weight DNA was extracted from periph-

eral leukocytes, and the XLRS 1 gene was analyzed. Hemizygous missense mutation, Arg102Gln, was detected. We diagnosed the disease as X-linked juvenile retinoschisis because the Arg102Gln mutation was detected in a family in Germany, two families in the United Kingdom, and two families in the USA.

Conclusion : XLRS 1 gene analysis is useful if the diagnosis is difficult clinically due to atypical clinical findings. (J Jpn Ophthalmol Soc 103 : 817—820, 1999)

Key words : X-linked juvenile retinoschisis, XLRS 1 gene, Retinal detachment, Macular hole, Missense mutation

I 緒 言

先天網膜分離症は進行性網膜変性疾患であり、X 連鎖性遺伝形式の稀な疾患である^{1)~3)}。患者はほとんどが男性で、小児期に診断されるが、乳児期の報告⁴⁾もある。そ

の臨床像は多彩で、診断は家族歴、眼底所見、網膜電図(electroretinogram, ERG)による。最近、X 連鎖性先天網膜分離症において、XLRS 1 遺伝子異常が高頻度にみられることが報告^{5)~7)}された。今回、我々は左黄斑円孔を伴う網膜剥離に対し硝子体手術を施行した症例を経験し

別刷請求先 : 113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 武谷 亮
(平成 11 年 2 月 15 日受付, 平成 11 年 6 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to: Ryo Taketani, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine,
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

(Received February 15, 1999 and accepted in revised form June 15, 1999)

た。臨床像から、X連鎖性網膜分離症を疑っていたが、確定診断ができなかったため、患者の白血球DNAからXLRS1遺伝子を検討したところ、異常が確認されたので、本症例を先天網膜分離症と診断した。

II 症 例

症 例：1990年6月17日生まれの男児で、初診日は1993年7月21日(3歳時)。

主 訴：精査、手術目的。

既往歴：特記すべきことなし。妊娠分娩出産歴は満期正常分娩で、胎児仮死もなく、出生時体重は3,670gであった。出生時の母親の年齢は31歳で、父親は42歳であった。

家族歴：専門家が家族歴の聴取を詳細に行ったが、患者以外に網膜分離症が疑われる者はいない。図1に家系図を示す。

現病歴：3歳児検診で初めて両眼の視力異常を指摘され、近医を受診したところ、左眼黄斑円孔を伴う網膜剥離を指摘され、加療目的で当院に紹介された。

初診時所見：眼位異常はなく、固視も可能。眼球運動制限なし。前眼部、中間透光体に異常なく、眼底には、左眼に黄斑円孔を伴う網膜剥離がみられていた。図2に近医で撮影された1993年7月16日の左眼眼底写真を示す。黄斑円孔がみられており、円孔と離れた下耳側の網膜剥離がわかる。

1回目の入院時所見：精査加療目的で同年7月29日入院となった。視力測定を嫌がり、グレイティングカードで行った。視力右眼は0.58、左眼は測定不可能。7月30日全身麻酔下で精査を行った。眼圧はパーキンス眼圧計を使って測定、右眼14mmHg、左眼18mmHg。左眼の眼底には約1/2PD程度の黄斑円孔がみられ、円孔とは別に下耳側に限局した網膜剥離があった。硝子体は均質で明らかな黄斑前ポケットもみられない。この時点では、その臨床像からX連鎖性先天網膜分離症であると確定診断ができなかった。精査後に引き続いて、左眼の輪状縮結手術を施行した。下耳側からの排液時に、網膜下液を多量に確認できた。黄斑円孔は依然として存在していたが、網膜剥離も変化しなかったため、同年8月20日に左眼の硝子体手術とシリコンオイルタンポナーデを施行した。硝子体手術時、硝子体は未剥離であったが、年齢の割には比較的容易に後部硝子体剥離を作製できた。術中の観察で、2~7時方向の下耳側に網膜分離症と網膜剥離があり、5時方向に1PDの内層円孔が2個と1PDの外層円孔がみられ、網膜の変化から先天網膜分離症が疑われた。網膜分離部の血管は一部が白線化し、樹枝状に近い所もあった。復位した網膜に眼内レーザーを施行した。同年8月26日に退院した。

経 過：1994年6月1日の視力は、右眼0.6(0.8×+1.5D⊖cyl-1.0D Ax 25°)、左眼0.01(矯正不能)であ

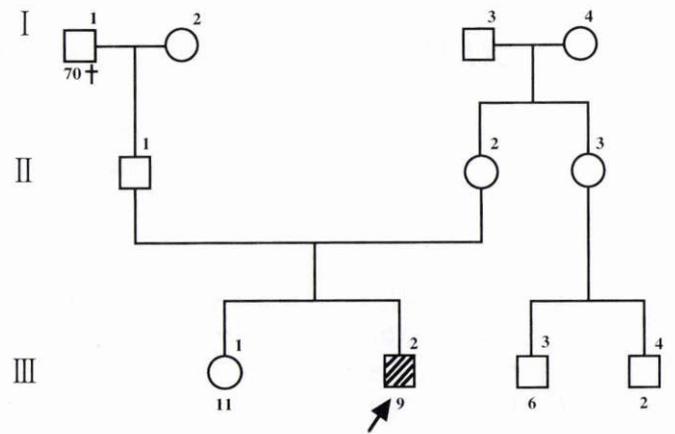


図1 家系図。

専門家が家族歴の聴取を行ったが、患者以外に網膜分離症が疑われる者はいない。



図2 近医で撮影された1993年7月16日の左眼底写真。

黄斑円孔がみられており、円孔と離れた下耳側の網膜剥離がわかる。

る。同年6月30日に再度入院し、同年7月1日に左眼シリコンオイル抜去術を施行した。図3,4に1996年2月22日の眼底写真を示す。このとき、症例は5歳8か月で、右眼はこの時期から中心窩反射も観察されるようになり、矯正視力は0.7であった。左眼の黄斑円孔は、術前、特発性黄斑円孔と区別困難であったが、シリコンオイル抜去を行い半年経過した状態で、注意深く観察すると、軽度のクローバ状の外観がみられた。1998年4月22日の視力は、右眼1.2(1.2×+0.5D)、左眼0.05(0.06×cyl-4.0D Ax 165°)である。右眼の眼底はほぼ正常で、中心窩反射、輪状反射がみられ、最近になってスリーミラーを使って観察すると、僅かに車軸状と思われる内境界膜の反射所見もでてきている。図4に1998年4月22日に施行したERGを示す。negative ERGなどの異常所見はみられなかった。

遺伝子診断：本症例の診断を確定するために末梢白血球 DNA を抽出し、遺伝子診断を試みた。Polymerase chain reaction (PCR) 法で末梢血から抽出した *XLRS 1*

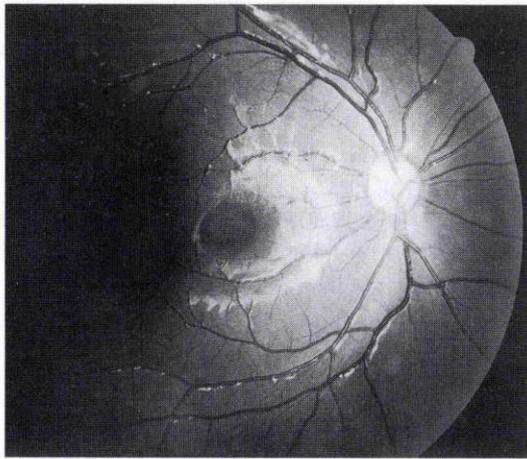


図 3 1996 年 2 月 22 日の右眼底写真。このとき症例は、5 歳 8 か月でこの時期から中心窩反射もみられるようになり、矯正視力は 0.7 であった。



図 4 1996 年 2 月 22 日の左眼底写真。シリコンオイル抜去してから約半年経過している。黄斑円孔部のクローバ状の変化をみている。

遺伝子のエクソン 1~6 を増幅し、オートシーケンサーによって塩基配列を決定した。*XLRS 1* 遺伝子のエクソン 4 のコドン 102 の塩基配列が CGG から CAG に変異していることが確認できた(図 5)。また、正常者の末梢白血球 DNA を抽出し、PCR 法でエクソン 4 を増幅し、オートシーケンサーによって塩基配列を決定した。100 アレルについて検討したが、コドン 102 の異常はみられなかった。

III 考 按

網膜分離症は、X 連鎖性遺伝形式の先天性のものと、老人性や牽引性の後天性に分けられる。X 連鎖性の先天網膜分離症は、黄斑部に車軸状の特徴的な変化を示し、周辺部の網膜分離は半数以上にみられるという¹⁾⁸⁾⁹⁾。ERG は診断に重要で、b 波が a 波より小さく negative ERG と呼ばれている²⁾⁹⁾。今回経験した症例は、黄斑部に典型的な車軸状の変化はみられず、右眼の矯正視力が良好で、ERG に異常のないことなどから、X 連鎖性先天網膜分離症を疑っていたが、確定診断することができなかった。

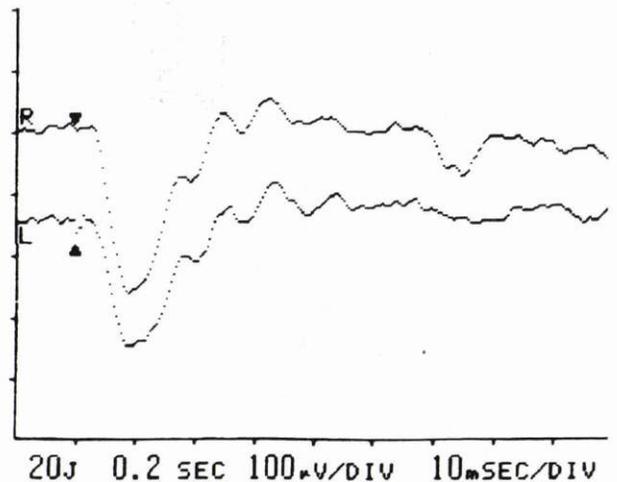


図 5 1998 年 4 月 22 日に施行した網膜電図(ERG)。b 波は基線から十分に上がっており、negative ERG の所見をみなかった。

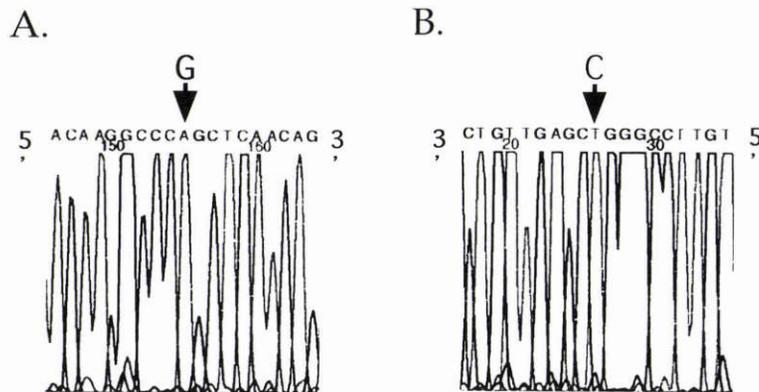


図 6 オートシーケンサーによる塩基配列。A：センスプライマー，B：アンチセンスプライマーを使った塩基配列。コドン 102 が CGG から CAG に変異している。

最近, 先天網膜分離症の原因遺伝子, *XLRS 1* 遺伝子が解明され, 我が国や, 欧米の 13 か国において追試された^{5)~7)}. 我が国では今回報告した症例を含めると, 検討した 14 家系すべてに 7 種類の *XLRS 1* 遺伝子異常がみられた⁶⁾. 欧米では検討された 234 家系中, 214 家系 (91%) に種々の *XLRS 1* 遺伝子異常がみられている⁷⁾. 今回検出された *XLRS 1* 遺伝子の Arg 102 Gln 変異は, 孤発例であることから, 疾患と連鎖することを確かめることができなかった. しかし, Arg102Gln 変異は, ドイツの 1 家系, イギリスの 2 家系, アメリカの 2 家系に先天網膜分離症がみられている⁷⁾. このことから, 今回の症例は X 連鎖性先天網膜分離症であると考えられた.

X 連鎖性の先天網膜分離症の臨床像については多くの報告^{1)~3)8)9)}がある. しかし, 我々が調べた限りでは黄斑円孔の合併した X 連鎖性の先天網膜分離症の報告はない. 術前には特発性黄斑円孔と検眼鏡的に区別が困難であったので, 特発性黄斑円孔が偶然に合併したことも考えられる. しかし, 硝子体切除後, 詳細に観察すると, 軽度のクローバー状の外観をしており, もともと黄斑部の網膜分離症があり, 次第に網膜内・外層と網膜分離症が菲薄化, 萎縮したものと考えている. また, ERG が正常パターンを示したので, ガンツフェルドを使って再検したが, scotopic ERG の振幅が若干低下していたが, やはり negative ERG にはならなかった.

X 連鎖性網膜分離症は乳児期の報告⁴⁾もある. 患児が幼少であると, 種々の検査は困難となる. 詳細な眼底検査にも全身麻酔が必要となるし, ERG や蛍光眼底撮影は難しいこともある. 遺伝子診断は採血のみで可能であり, もし異常を発見すれば詳細な検査計画を立て, もし異常がなければ, そうした検査をする必要がないことがわかる. X 連鎖性先天網膜分離症においては, *XLRS 1* 遺伝子異常の頻度が極めて高いので遺伝子診断は極めて有用であ

る. X 連鎖性網膜分離症は, 幼少時のスクリーニング検査や臨床像が多彩で診断がなかなか困難な症例の場合などには, *XLRS 1* 遺伝子の検討は有用と考えられた.

文 献

- 1) 松村美代: 網膜分離症. 猪俣 孟, 他(編): 眼科学体系 5 A, 網膜・硝子体, 中山書店, 東京, 247—250, 1994.
- 2) 渡邊郁緒, 三宅養三: 伴性遺伝型若年性網膜分離症. 渡邊郁緒, 他(編): ERG・EOG の臨床, 医学書院, 東京, 112—114, 1984.
- 3) 早川むつ子, 矢沢興司, 中馬祐一, 細田ゆり, 稲垣有司, 加藤和男, 他: 若年網膜分離症 25 症例の臨床的検討. 眼紀 40: 1097—1105, 1989.
- 4) Kawano K, Yamaka K, Murakami F, Ohba N: Congenital hereditary retinoschisis: Evolution at the initial stage. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 217: 315—323, 1981.
- 5) Sauer CG, Andrea G, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, et al: Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. Nature Genet 17: 164—170, 1997.
- 6) Hotta Y, Fujiki K, Hayakawa M, Ohta T, Fujimaki T, Tamaki K, et al: Japanese juvenile retinoschisis is caused by mutations of the *XLRS 1* gene. Hum Genet 103: 142—144, 1998.
- 7) The Retinoschisis Consortium: Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with X-linked juvenile retinoschisis (*XLRS*). Hum Mol Genet 7: 1185—1192, 1998.
- 8) George ND, Yates JRW, Moore AT: Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. Arch Ophthalmol 114: 247—280, 1996.
- 9) George ND, Yates JRW, Moore AT: X-linked retinoschisis. Br J Ophthalmol 79: 697—702, 1995.