

角膜軟化症児にみつかった家族性低レチノール 結合蛋白血症 (図5, 表1)

松尾 俊彦¹⁾・松尾 信彦¹⁾ (岡山大学医学部眼科学教室¹⁾)
白神 史雄¹⁾・小出 典男²⁾ (臨床検査医学教室²⁾)

Familial Hypo-Retinol-Binding Proteinemia Found in a Child with Keratomalacia

Toshihiko Matsuo¹⁾, Nobuhiko Matsuo¹⁾, Fumio Shiraga¹⁾,
and Norio Koide²⁾

*Departments of Ophthalmology¹⁾ and Laboratory Medicine²⁾,
Okayama University Medical School*

要 約

レチノール結合蛋白は、肝細胞で合成される分子量21,000の血清蛋白である。血流中でビタミンA(レチノール)と結合し、それを末梢まで運ぶ役割をになっている。角膜軟化症はビタミンAの不足あるいは蛋白カロリーの不足によっておこる。蛋白摂取が減ればレチノール結合蛋白の合成が低下し、その結果、ビタミンAの末梢への供給が減少する。今回我々は、角膜軟化症を示した女兒に、家族性低レチノール結合蛋白血症を初めて発見したので報告する。19カ月の女兒が、麻疹に罹患直後角膜軟化症をきたした。麻疹に罹患中栄養摂取は十分で、特に下痢もきたしていない。血清中のレチノール及びレチノール結合蛋白は正常の約半分しかなく、これはビタミンAの経口投与によってもかわらなかった。肝機能は正常で、他の血清蛋白、血清脂質、及び他の脂溶性ビタミンの量はすべて正常範囲であった。患児の母と姉において、血清中のレチノール及びレチノール結合蛋白は同様に正常の半分しかなかった。しかし、他の家族には異常はなかった。以上より患児には家族性低レチノール結合蛋白血症があり、これにより、栄養摂取が十分にもかかわらず麻疹罹患直後に角膜軟化症をきたしたものと考えられた。(日眼 92:694—698, 1987)

キーワード：角膜軟化症、ビタミンA、レチノール結合蛋白

Abstract

Retinol-binding protein (RBP) is a plasma protein with a molecular weight of 21,000 synthesized in the hepatocytes, binds with retinol (vitamin A), and transports it to peripheral tissues. Keratomalacia is caused by deficiency of vitamin A itself and/or protein-calorie malnutrition in the latter of which production of RBP is inhibited. We found for the first time familial hypo-retinol-binding proteinemia in a child at an age of 19 months who developed keratomalacia during measles infection in spite of good nourishment. The patient, her sister and mother showed persistent low levels, about half the normal levels of retinol and RBP which were unresponsive to oral vitamin A and protein diet. But they had normal liver function tests, normal levels of the other serum proteins, lipids, and fat-soluble vitamins. This hypo-retinol binding proteinemia was thought to predispose the child to develop keratomalacia during measles. The family members involved would be heterozygous for the

別刷請求先：700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 松尾 俊彦 (昭和62年11月7日受付)

Reprint requests to: Toshihiko Matsuo, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama City, Okayama 700, Japan

(Accepted November 7, 1987)

normal gene and the defective gene of RBP. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 694—698, 1988)

Key words: Keratomalacia, vitamin A, retinol-binding protein

緒 言

レチノール結合蛋白 (retinol-binding protein: RBP) は、分子量が21,000ダルトンの血清蛋白で、肝細胞で apo-RBP として合成される。apo-RBP はレチノールと 1:1 のモル比で結合して holo-RBP となり、血流中ではさらにプレアルブミンと結合して、レチノール (ビタミン A) を末梢組織まで運ぶ。holo-RBP はプレアルブミンと結合力をもつが、apo-RBP は結合力をもたないので、末梢でレチノールをはなした apo-RBP は、その小さい分子量のため腎臓の糸球体より濾過され、尿細管上皮に吸収され分解される¹⁾。

角膜軟化症はビタミン A 自体の不足あるいは蛋白カロリーの不足によりおこる。蛋白カロリーの摂取が減れば、非常に敏感に肝細胞での RBP の合成分泌が低下し、その結果、ビタミン A の末梢への供給が減少する^{2)~4)}。角膜軟化症はいまだに発展途上国では、失明の大きな原因になっているが、栄養状態のよい現在の日本においてはほとんどみられなくなった。角膜軟化症は麻疹にかかっている子供により多くおこる傾向にあるが、その因果関係についてははっきりわかっていない。

我々は、麻疹に罹患直後に角膜軟化症をきたした19カ月の女兒に、家族性低レチノール結合蛋白血症を初めて発見した⁵⁾。この家族性低レチノール結合蛋白血症は、健康状態では別に問題にならないが、麻疹に罹患するなどの状態では、正常人に比べビタミン A の需要と供給のバランスをくずすひきがねになると考えられる。

症 例

正常な妊娠分娩で生まれ、図1のように健康に成長していた19カ月の女兒が1987年3月8日、40度の高熱を生じ、その翌日の夜ある病院を受診した。発熱、皮疹、コプリック斑をみとめたため麻疹と診断された。その際、両眼に眼脂をみとめたため眼科を受診するようにすすめられた。その後、眼脂が増強し、両眼瞼が腫張し、ついには両眼をあけなくなったが、母親はそのうちなおるだろうと思い、眼科も小児科も受診させ

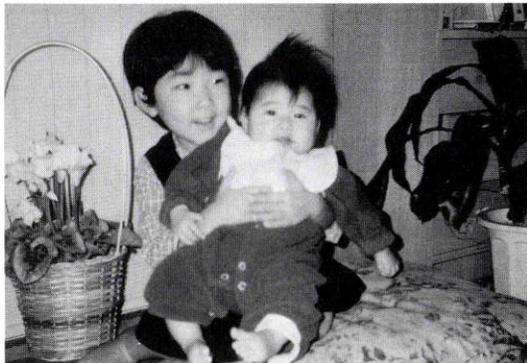


Fig. 1 Picture of the patient and her sister in January, 1987, before keratomalacia, showing their well-being.

Table Laboratory data of patient on April 6

total protein	7.86g/dl (6.7—8.5)
albumin	66.3%
α_1 -globulin	2.8%
α_2 -globulin	9.4%
β -globulin	7.0%
γ -globulin	14.5%
total bilirubin	0.40mg/dl (0.22—0.96)
glutamic oxaloacetic transaminase	30IU/l (11—40)
glutamic pyruvic transaminase	14IU/l (6—35)
alkaline phosphatase	130IU/l (30—108)
choline esterase	896IU/l (280—680)
lactate dehydrogenase	430IU/l (210—430)
total cholesterol	177mg/dl (130—255)
triglyceride	108mg/dl (44—195)
free fatty acid	4.30mg/dl (3.14—19.77)
urea nitrogen	6.4mg/dl (8.7—22.5)
creatinin	0.37mg/dl (0.56—1.23)
25-OH vitamin D	33ng/ml (10—55)
vitamin E	1.17mg/dl (0.75—1.41)
vitamin K ₁	0.09ng/ml
retinol	305 μ g/l (360—1200)
retinol-binding protein	23 μ g/ml (30—60)
prealbumin	20.4mg/dl (10—40)

Numbers in parentheses indicate normal ranges in our hospital.

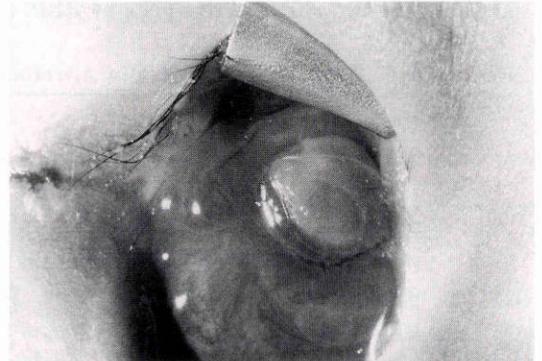
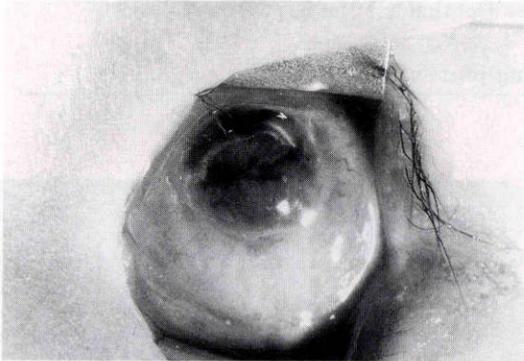


Fig. 2 Right : right eye, and Left : Left eye on April 11, 1987, showing keratomalacia.

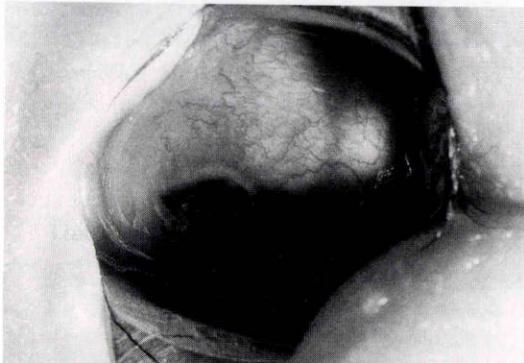


Fig. 3 Right : right eye, and Left : left eye on April 18, one week after the first examination, showing phthisis.

なかった。4月2日になり患児が眼をあけるようになったところ、母親が両眼の異常にきずき、ある眼科を受診し、4月11日岡山大学眼科に紹介された。初診時図2のように右眼は角膜の中央に肉芽性の組織をみとめ、左眼の角膜はびまん性に混濁しており、角膜軟化症であった。表に示すように患児の血液像、肝機能検査、血清蛋白量、血清脂質量はすべて正常であった。肝臓の超音波所見も正常であった。しかし血清のRBPは $23\mu\text{g/ml}$ 、レチノールは $305\mu\text{g/l}$ と正常の約半分の量しかなかった。一方RBPと血流中で結合しているブレイアルブミンの量は正常であった。麻疹に対する血清抗体価は、赤血球凝集阻止反応にて64倍、中和反応にて32倍、補体結合反応にて32倍であった。

早速1日2000IUのビタミンAの内服とビタミンAの点眼(1500IU/ml)を始め、蛋白カロリーを十分摂取するように指導したが、その1週間後には図3のよう

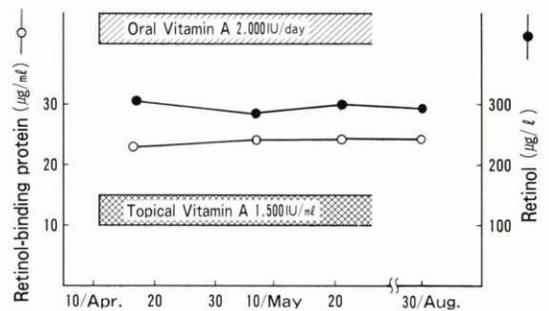


Fig. 4 Serum levels of retinol and retinol-binding protein during treatment of the patient with vitamin A, showing no response.

に両眼とも眼球癆におちいった。血清のビタミンA及びRBPの量は、ビタミンAの経口投与や十分な蛋白カロリーの摂取にもかかわらず図4のように低値を示

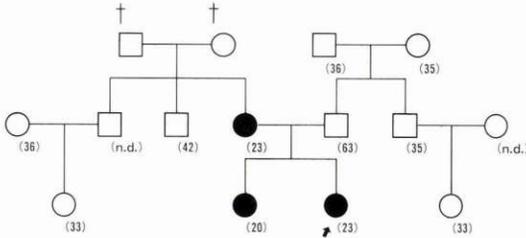


Fig. 5 Pedigree of the family. Numbers in parentheses indicate serum levels of retinol-binding protein ($\mu\text{g/ml}$). Closed figures indicate those who show its low level. n.d.: not determined.

しつづけた。ビタミン D, E, K の他の脂溶性ビタミンの血清中の量は正常であった。患児は麻疹に罹患中十分な蛋白質とビタミンをふくんだ人工ミルクを飲んでおり、特に下痢もきたしていない。また脂肪便もみとめない。

患児の母及び6歳になる姉も患児と同様に、血清中のビタミン A 及び RBP の量が正常の約半分という低値であった。(母:レチノール $323\mu\text{g/l}$, RBP $23\mu\text{g/ml}$, 姉:レチノール $313\mu\text{g/l}$, RBP $20\mu\text{g/ml}$, 正常範囲:レチノール $360\sim 1200\mu\text{g/l}$, RBP $30\sim 60\mu\text{g/ml}$)この低値は日を変えて再検しても同様であり、8月29日に再検した時もやはり同様に低値であった。しかし2人とも栄養状態はよく、肝機能は正常で、プレアルブミンを含む他の血清蛋白、血清脂質、他の脂溶性ビタミンの量はすべて正常であった。またビタミン A の欠乏を疑わせるような所見、角結膜の異常、暗順応の異常を認めなかった。検尿も異常なく、肝臓の超音波所見も正常であった。他の家族には図5に示すように、その血清中のレチノール、RBP の量に異常を認めなかった。母系の祖父は42歳の時脳卒中でなくなり、母系の祖母は33歳の時に心臓病でなくなっている。角膜軟化症や他の眼疾患の家族歴はない。

方 法

血清中の RBP 及びプレアルブミンの量は、それぞれ LC-Partigen-Retinol-Binding Protein kit 及び M-Partigen-Prealbumin Kit (Behring Diagnostics, La Jolla, California, USA) を用い single radial immunodiffusion にて測定した。血清中のレチノイド分画の定量は、Mayo Medical Laboratories, Rochester, Minnesota, USA にておこなった。簡単に述べると、血清よりレチノイド分画を n-hexane にて抽出し、

高速液体クロマトグラフィーにかけ、特異蛍光にて各レチノイド分画の検出をおこなった。

考 按

患児、その母、姉の3人において、その血清中のレチノール及び RBP は正常の約半分という低値を示しつづけているが、他の家族においては正常である。この3人は全身の栄養状態もよく、全般的な低蛋白血症をきたすような蛋白カロリー摂取不足や、ビタミン A の摂取不足をきたすような偏食もない。肝機能検査も正常で、肝臓の超音波検査でも異常は認められず、肝臓の異常によるビタミン A 及び RBP の低値は除外される。下痢もなく、他の血清の蛋白、脂質の量も正常で、消化不良による低値も除外される。更に他の脂溶性ビタミンの量は正常で、脂肪便も認めず、脂質の全般的な吸収障害も除外される。そしてこの3人においては、ビタミン A の経口投与及び十分な蛋白カロリーの摂取によっても、血清中のレチノールおよび RBP の量は低値を示しつづけている。

ビタミン A は脂溶性であるため、血流中では遊離の状態では存在しえず、普通は RBP と 1 : 1 のモル比で結合して存在している。この例外としては、ビタミン A 過剰症の時にはあふれたビタミン A が遊離の状態で存在するために細胞障害がおこる場合と、また小腸より吸収されたビタミン A は他の脂肪とともにカイロミクロンにくみ込まれて、肝臓まで運ばれる場合とがある。血清中のビタミン A の濃度は、食事によるビタミン A の摂取量にかかわらず肝臓により一定に保たれている¹⁾。具体的には、肝細胞で合成分泌される RBP の量が調節されていると考えられている。また一方、RBP の合成分泌は個体の蛋白カロリーの状態に非常に敏感で、一旦蛋白カロリーの摂取不足がおこると、他の血清蛋白にさきがけてその量が減少することが知られている¹⁾。

この家族内の患児をふくめた3人において、血清中のビタミン A 及び RBP が長期にわたり持続的に正常の約半分と低値にたもたれており、しかもその値はビタミン A の経口投与や蛋白カロリーの摂取というような外因によって変動しない。しかも肝臓には異常をみとめない。また低値を示したビタミン A と RBP のモル比は 1 : 1 である。以上よりこの3人においては、血清中のビタミン A の量、即ち RBP の量は生まれつき普通の人に比べて低値にたもたれていると考えられる。つまり家族性に低レチノール結合蛋白血症がある

と考えられる。

角膜軟化症は緒言で述べたようにビタミンA自体の不足あるいは蛋白カロリーの不足によっておこる。角膜軟化症はよく麻疹に併発することが知られている。その因果関係ははっきりしないが、以下のように考えられている⁶⁾。麻疹ウイルスは上皮をおかすので、その修復に使われるビタミンAの需要が増加する。あるいは麻疹ウイルスが腸管上皮に感染し、そのためビタミンAの吸収が障害される。なぜ患児が栄養状態がそれほど悪くなかったにもかかわらず、麻疹に罹患中角膜軟化症をおこしたかであるが、以下のように考えられる。患児は生来血清中のRBPの量、ひいてはビタミンAの量が低値にたもたれているが、この値は健康な状態では個体のビタミンAの需要を十分満たしている。しかし一旦麻疹に罹患するような負荷がかかると、ビタミンAの需要と供給のバランスが正常人に比べてくずれやすいのではないだろうか。具体的には、もともとRBPつまりビタミンAの量が低値にたもたれているため、正常人では問題にならないようなビタミンAの需要の増加がおこっても対応できないだろうし、また正常人では問題にならないほどの蛋白カロリーの摂取不足がおこっても、RBPがもともと低い値から更に減少するためビタミンA欠乏症を生じる閾値に達しやすいのであろう。したがってこのような家族性低レチノール結合蛋白血症をもっている人においては、健康な状態では心配は要らないが、一旦ビタミンAの需要と供給がくずれやすい疾患、たとえば肝臓病、吸収不良、麻疹などにかかった場合には、普通の人以上に注意が必要である。

さてこの家族性低レチノール結合蛋白血症には、どのような分子生物学的なメカニズムが考えられるだろうか。家系図より常染色体性優性遺伝と考えられる。そしてRBPの血清中の量は正常人の約半分である。以上より、母系及び父系より受け継いだRBPの2つ

ある対立遺伝子のうち、この家系の場合母系からの遺伝子に異常あり、その異常遺伝子からの産物は機能していないと推察される。つまりRBPの遺伝子に関して、正常と異常遺伝子のheterozygoteであると考えられる。RBPは生体内でビタミンAの代謝に重要な役割をになっているので、もし異常遺伝子のhomozygoteが存在してもそれは致死になるであろう。今後この問題をはっきり解決するためには、患児及び他の家族の肝細胞内のRBPの量及びそのmRNAの量を測定する必要がある。また、RBPの遺伝子に対するプローブを用いて、各自の末梢血白血球より抽出したDNAのrestriction fragment length polymorphismsを比べてみる必要がある。

本論文の要旨は第53回日本中部眼科学会(1987年)にて発表した。

References

- 1) Goodman DS: Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med* 310: 1023—1031, 1982.
- 2) Doesschate JT: Clinical aspects of keratomalacia. *Israel J Med Sci* 8: 1184—1189, 1972.
- 3) Sommer A, Sugana T: Corneal xerophthalmia and keratomalacia. *Arch Ophthalmol* 100: 404—411, 1982.
- 4) Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, et al: The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 24: 633—641, 1975.
- 5) Matsuo T, Matsuo N, Shiraga F, et al: Familial retinol-binding-protein deficiency. *Lancet* II(8555): 402—403, 1987.
- 6) Inua M, Duggan MB, West CE, et al: Post-measles corneal ulceration in children in northern Nigeria: The role of vitamin A, malnutrition and measles. *Ann Trop Pediatr* 3: 181—191, 1983.