

Nettleship Falls X 染色体遺伝性眼白子症の日本人の一家系

早川むつ子*, 金井 淳*, 加藤 和男*, 中島 章*, 高森 建二**

*順天堂大学医学部眼科学教室, **順天堂大学医学部皮膚科学教室

要 約

Nettleship Falls X 染色体遺伝性眼白子症 (NFXOA) の一家系について報告した。眼球振盪と弱視を有する発端者男性例と、発端者の母方の従兄には、眼底検査で黄斑部発育不全と正常日本人よりも軽度に色素の少ない眼底像が認められた。また保因者である発端者の母親には特徴的なモザイク様眼底が認められた。細隙灯顕微鏡検査では発端者には軽度にも明るい色調の虹彩が認められたが、保因者女性の虹彩は正常であった。両例とも虹彩の透光性はみられなかった。発端者の皮膚には低色素斑が認められた。発端者とその母親の皮膚の組織病理学的検査で表皮にマクロメラノゾームが認められた。特有な白子様眼底を呈しない日本人男性例の場合の NFXOA の診断は、母親のモザイク様眼底を確認できない時には臨床所見のみでは困難と考えられるが、皮膚生検によるマクロメラノゾームの確認は診断に有用である。(日眼会誌 94: 1181-1187, 1990)

キーワード: 眼白子症, マクロメラノゾーム, X 染色体性遺伝, 黄斑部発育不全, 弱視

A Japanese Family of Nettleship Falls X-linked Ocular Albinism

Mutsuko Hayakawa*, Atsushi Kanai*, Kazuo Kato*, Akira Nakajima* and Kenji Takamori**

*Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

**Department of Dermatology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

A family with Nettleship Falls X-linked ocular albinism (NFXOA) was reported. The funduscopy examination revealed that both the male proband case and his maternal male cousin with nystagmus and amblyopia had macular hypoplasia and slightly less pigmented fundus than normal Japanese, and the carrier female (proband's mother) had the characteristic pigmentary mosaicism of the fundus. The slitlamp biomicroscopic examination revealed that the proband case's iris was less pigmented and the carrier female had the normal coloured iris. Translucency was not found in the iris of either the proband case or the carrier female. Hypopigmented maculas were found on the skin of the proband case. Histopathological findings of the cutaneous tissue of both the proband case and the carrier female showed macromelanosomes in the epidermis. The diagnosis of NFXOA is considered to be difficult by ocular clinical signs in the case of Japanese male patients without both characteristic albinotic fundus and the mother's pigmentary mosaicism of the fundus. Macromelanosomes recognized by skin biopsy are helpful for diagnosis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 1181-1187, 1990)

Key words: Ocular albinism, Macromelanosome, X-linked inheritance, Macular hypoplasia, Amblyopia

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 早川むつ子
(平成元年6月29日受付, 平成2年8月16日改訂受理)

Reprint requests to: Mutsuko Hayakawa, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine.

3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received June 29, 1989 and accepted in revised form August 16, 1990)

I 緒 言

Nettleship Falls X染色体遺伝性眼白子症（以下NFXOAと略す）は、頭髪や皮膚には明らかな低色素がみられず、眼球にのみ低色素が認められる遺伝性先天性疾患で、黄斑部発育不全症を伴い、小児の眼球振盪症・弱視の原因として重要な疾患の1つである。臨床診断は白子様眼底と虹彩の低色素や透光性によってなされるが、黒人では眼球の低色素傾向が明らかでないため、診断が困難であると指摘されている¹⁾²⁾。NFXOAの診断についてはO'Donnellら²⁾により皮膚の低色素斑の存在や皮膚生検によるマクロメラノゾームの確認が有用であると報告されており、我々も先に日本人例ではじめてマクロメラノゾームを確認できた1症例を報告した³⁾。今回新たな家系を経験し、保因者を含めて臨床的・組織学的に検討する事ができたので、診断について考察を加え報告する。

II 症 例

症例I. H.S. 男子. 1967年5月3日生

初診：1976年4月16日（9歳時）

主訴：視力障害，眼球振盪。

既往歴：満期吸引分娩。生下体重3,360g。妊娠中母親には特に異常はない。

家族歴：血族結婚はない。母の姉の男児に視力障害と眼球振盪がある（図1）。

現病歴：生後間もなく家人が眼球振盪症に気づき、数カ所の大学病院や公立病院の眼科を転々と受診した。1歳時より某病院で継続的に経過観察を受け、水平性眼球振盪，外斜視と診断された。9歳時に転居に伴い当科を紹介され，受診した。

現症：眼科所見）視力は右0.09（0.1×+1.25D○ cyl-3.5D180°），左0.1（0.2×+1.25D○ cyl-3.5D180°）。約3°の外斜視があり，眼球運動の制限はないが，水平性振子様眼球振盪を認める。眼瞼内反症があるが中間透光体，眼圧，瞳孔は正常である。虹彩は軽度に明るい色調を示すが，透光性はない（図2）。両眼底には黄斑部の正常反射の欠如と血管の集合性の乱れがあり，黄斑部発育不全症の所見を認める。眼底全体はわずかに明るい色調と軽度の豹紋状を呈するが，白子様といえる程の低色素傾向はない（図3）。蛍光眼底造影検査では健常者の黄斑部に認められる円形のdark spotがみられず，黄斑部発育不全症の特徴を示している（図4）。色覚，ERGは正常で，周辺視野も正

S 家 系

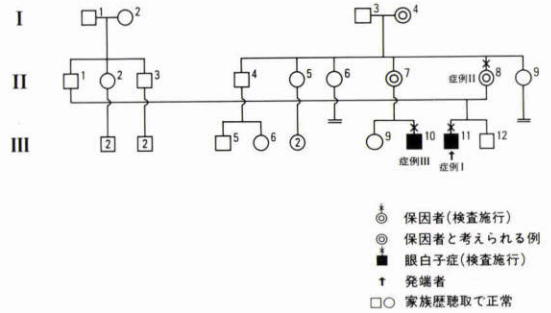


図1 家系図

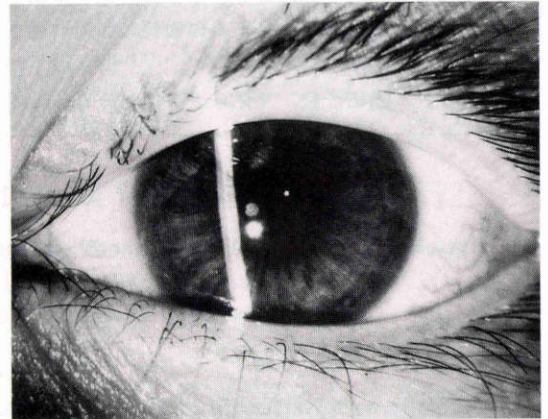


図2 症例Iの外眼所見。虹彩は軽度の低色素傾向があるが，透光性はない。

常である。Hidinger brushesは認識できない。また差明の自覚や訴えはない。

全身所見：血算・尿一般，血液生化学，血清検査，梅毒反応は正常で，知能も正常である。また血漿・尿アミノ酸分析，染色体高精度分析も正常である。頭髪，眉毛，睫毛は黒色で，皮膚にも白子様低色素所見はないが，躯幹部皮膚に限局性小低色素斑の散在を認める（図5）。

皮膚生検所見：腹部皮膚の低色素斑部を正常色素部とともに0.5cm×1cm切除した。生検組織のHE染色の光顕観察では，種々の大きさの巨大な黒色顆粒が表皮の基底層を中心に有棘層にも認められ（図6），マンソフォンタナ染色，ドーバ染色のいずれにも染色される。電子顕微鏡レベルでの観察ではこれらの巨大な顆粒はメラノサイト内のメラノゾームであり（図7），皮膚の色素の低色素部，色素部とも同様に観察される。

症例II, S.S. 女性, 1943年3月7日生(症例Iの母親)

初診: 1985年5月2日(42歳時)

既往歴: 特記すべきことはない。

現症: 裸眼視力は右1.2, 左1.2であり, 眼底を除き, その他の一般検査では全く異常を認めない。虹彩の色調は正常で透光性はなく, 皮膚, 頭髪の色調も正常である。眼底検査ではモザイク様眼底, すなわち低色素部が不規則に混在する所見が認められる。また, 上腕の皮膚生検の HE 染色の光顕レベルでの観察では, 巨

大な顆粒が数は少ないが基底層, 有棘層に認められる(図9)。

症例III, Y.A. 男子, 1967年1月5日生(症例Iの母方の従兄)

初診: 1977年7月25日(10歳時)

主訴: 視力障害, 眼球振盪

既往歴: 母親の妊娠中に異常はない。満期正常分娩。生下体重3,100g。

現病歴: 生後間もなく家人が眼球振盪症に気づいて眼科を受診し, 先天性眼球振盪と診断された。その後

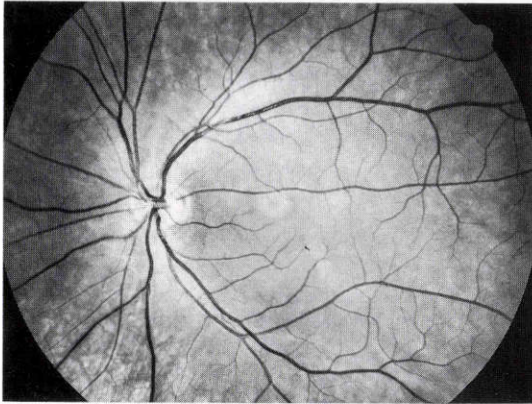


図3 症例Iの眼底所見。黄斑部発育不全の所見があり, 眼底の色調は軽度に明るく豹紋状であるが白子様ではない。

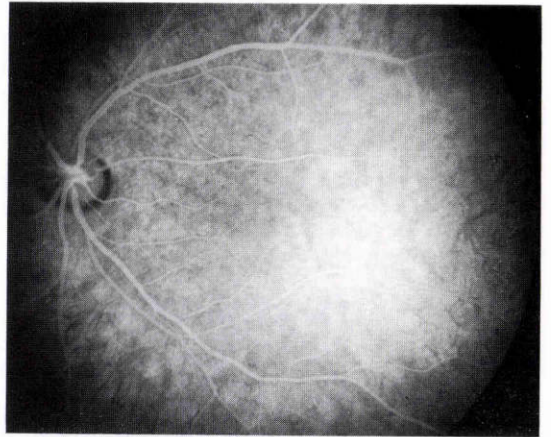


図4 症例Iの蛍光眼底写真。正常者の黄斑部にみられる円形の dark area が認められない。

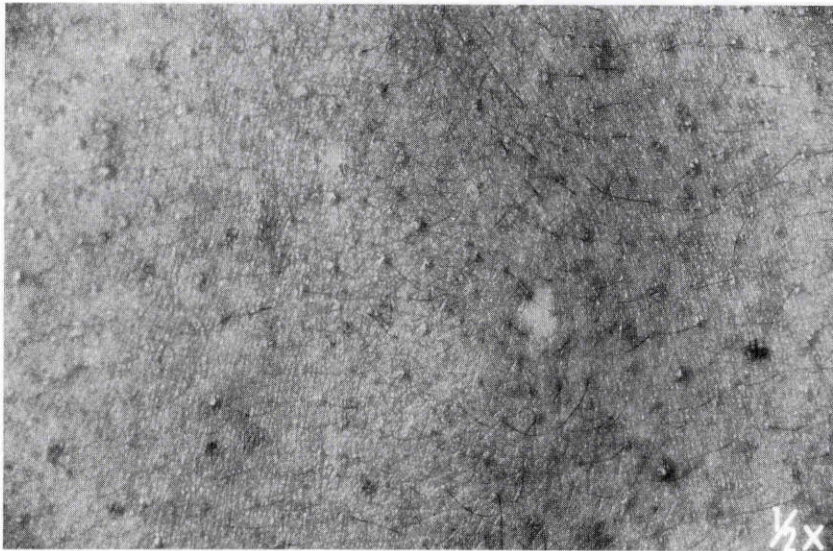


図5 症例Iの軀幹部皮膚に散在する低色素斑。

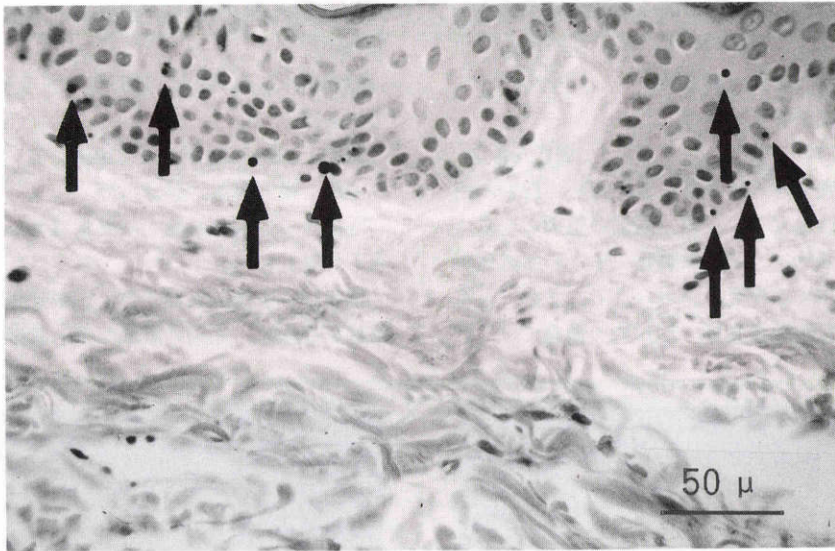


図6 症例Iの皮膚生検組織のH.E.染色(×330)。種々の大きさの巨大な顆粒が基底層を中心に有棘層にも多数認められる。

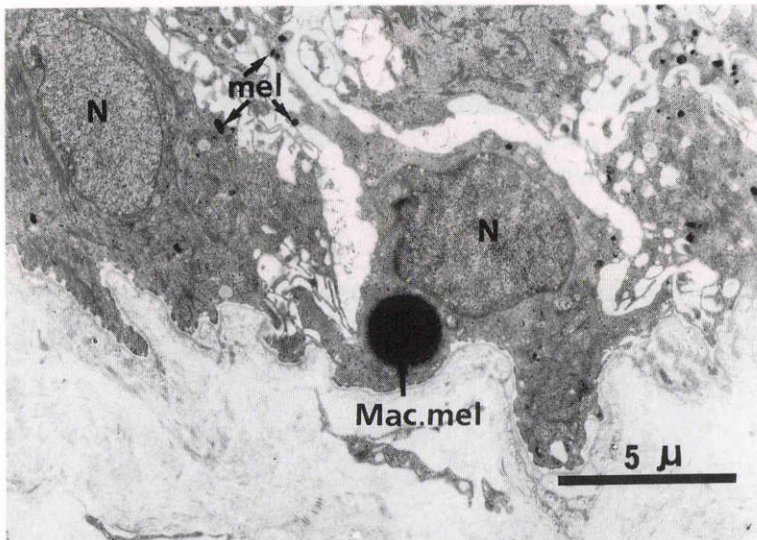


図7 電子顕微鏡写真(×4,600)。巨大な顆粒はメラノサイト内のメラノゾームであり、図上方の矢印で示す正常メラノゾームよりもはるかに大きいメラノゾーム、すなわちマクロメラノゾーム(図中Mac, melと表示)である。

某病院眼科にて経過観察を受け、4歳時に眼鏡を装用した。黄斑部低形成、水平性眼球振盪、両近視性乱視の診断を受け、紹介されて当科を受診した。

現症：視力は右0.08(0.1×-5.0D○cyl-4.0D10°)、左0.08(0.1×-4.5D○cyl-4.0D180°)、眼位、

外眼部、中間透光体、眼圧は正常だが、水平性眼球振盪がある。眼底は症例Iと同様に豹紋状で黄斑部発育不全症の所見が認められ、全体に軽度に明るい色調を呈するが、白子様と言える程ではない(図10)。転居のため皮膚生検や皮膚の低色素斑、虹彩の色調の再確認

は行っていない。

III 考 按

NFXOA については、その遺伝子座位は Xp22 に存在する⁴⁾事が報告されている。また剖検例で網膜や虹彩、毛様体の色素上皮の他に皮膚にもマクロメラノゾームが認められて以来⁵⁾⁶⁾、臨床的に主に眼に異常が現われるが、眼と皮膚にメラニン形成異常のある疾患である事が明らかとなっている。

表1は文献に記された NFXOA の所見と自験例を比較したものである。症例 I は NFXOA に認められる

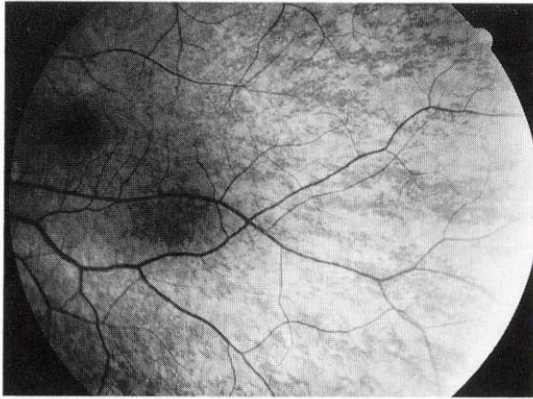


図8 症例IIのモザイク様眼底。低色素部が混在している。

羞明の自覚や虹彩の透光性を欠き、さらに虹彩や眼底は軽度に明るい色調を呈するが白子様といえる程のものではない。前医の紹介状に眼球白子の指摘はなく、また母親の話しても、以前数カ所の病院眼科を受診しているが、頭髪や皮膚の色調について聞かれたことはないという。しかし、家族歴からは X 染色体性遺伝が考えられ、また眼球振盪症、弱視、乱視、斜視、黄斑部発育不全症の所見に加え、皮膚の低色素斑が認められることなど、O'Donnell ら²⁾の報告する臨床所見と一致している。また皮膚生検で認められた巨大な顆粒は、マソンファンタナ染色、ドーパ染色のいずれにも染色される事からチロシナーゼ陽性のメラニンであり、電顕的観察によっても巨大なメラノゾームすなわち O'Donnell らの報告するマクロメラノゾームの特徴と一致している。従って眼底の色調は白子様と断定できる程ではないが、他の臨床所見や皮膚生検所見より、症例 I は NFXOA と診断する事ができると思われる。症例 III も眼球振盪症、弱視、黄斑部発育不全症を有し、同一家系内の発症者である事から NFXOA と考えられるが、この例においても眼底の白子様所見は明らかではなく、臨床所見のみでは診断が困難である。このように眼の白子様所見が乏しい事は1984年に発表した症例においても同様であった³⁾(表1)。また母親は、女性の X 染色体の1本は胎芽期早期に無作為に不活性化されるため異型接合体の女性ではモザイクが生じるとする Lyon の仮説を実証するといわれる

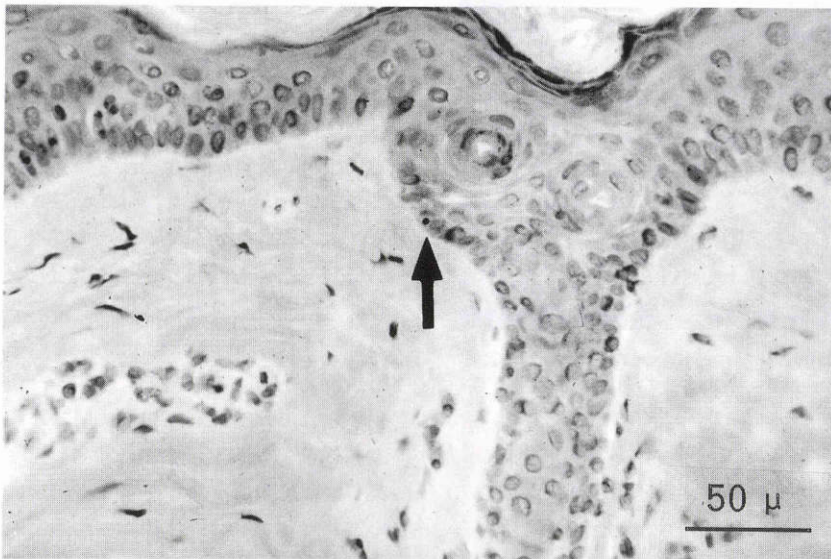


図9 症例IIの皮膚組織の H.E. 染色 (×330)。矢印はマクロメラノゾームを示す。

表1 NFXOA の特徴的所見と自験例の所見の比較

Nettleship Falls Ocular Albinism の文献に記された所見 ¹⁾²⁾⁶⁾		自 験 例	
		S 家系 (今回報告症例)	Su 家系 (84年報告例) ³⁾
発 症 者	羞明	—	—
	弱視	+	+
	眼振	+	+
	屈折異常	+	+
	斜視	+, —	+
	黄斑部形成不全症	+	+
	眼底の低色素	著明でない	著明でない
	虹彩の透光性	—	—
	虹彩の低色素 (成長と共に濃くなる)	+	—
	皮膚・頭髪の色調は正常 (家系内正常者よりやや色白)	+	+
	皮膚組織のマクロメラノゾーム	+	+
	皮膚の低色素斑	+	+
	女性保因者	虹彩の低色素や透光性	—
モザイク様眼底 (必発ではない)		+	+
皮膚組織のマクロメラノゾーム (必発ではない)		+	—
遺 伝 形 式	X染色体性遺伝	+	+

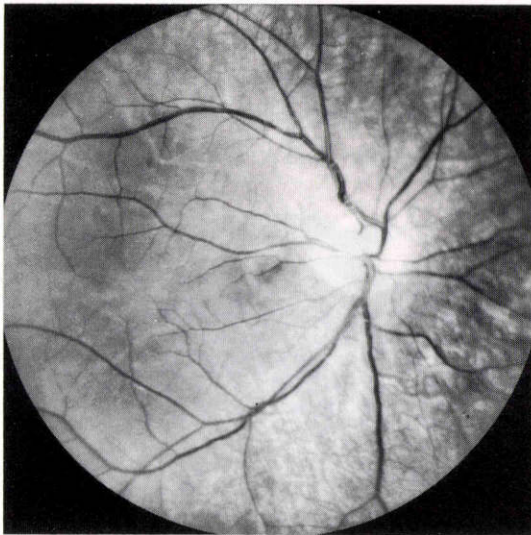


図10 症例Ⅲの眼底所見

NFXOA の保因者に特有なモザイク様眼底⁷⁾を有し、皮膚生検でマクロメラノゾームも確認されたが、白人の保因者でみられるという虹彩の透光性¹⁷⁾は認められなかった。このように NFXOA 男性例の眼底や虹彩の低色素傾向が著明でない事、保因者の虹彩に透光性

を認めない事などは、さらに症例数を重ねて検討する必要はあるが、O'Donnell ら²⁾が黒人の例で指摘している有色人種における臨床所見レベルでの診断の困難性が、日本人例にもあてはまることを示していると思われる。すなわち有色人種では白人に比し元来虹彩や眼底の色素が多いため、もとの色素量の程度に応じて、低色素傾向であっても白人のように著名な白子様外観や透光性を示さない例があると考えられる。このように臨床所見のみによる診断の困難な場合、保因者所見の確認が診断にとって重要であるが、X染色体性遺伝では保因者所見の程度にばらつきがあり、NFXOA 家系においてもモザイク様眼底を示さず正常眼底を有する保因者の存在が認められている⁸⁾。従ってこの所見が母親に認められない場合でも NFXOA を否定できない点に注意しなければならない。一方、マクロメラノゾームは Von Recklinghausen 病や色素性乾皮症、Chediak—Higashi 症候群その他いくつかの疾患にも認められており、NFXOA に固有のものではないようである¹⁵⁾。しかし自験例に示されたように、NFXOA の男性罹患者のみならず女性保因者にも軽度ながら認められ、しかも常染色体性劣性遺伝性眼白子症では認められない事⁹⁾から、家族歴や母親の眼底が明らかでない時や母親がモザイク様眼底を示さない場合など

に、NFJOA の確定診断にとって極めて重要な所見であるといえる。しかし、その本体や発生機序については、真のメラノゾームなのか、あるいは autophagocytosis によるものなのかはまだ明らかにされていない⁵⁾。また症例 I で認められた皮膚の低色素斑は皮膚のメラニン形成異常に伴って生じた所見と考えられる。これのみの診断の確定度については明らかにされていないが、参考所見として診断に役立てる事ができると思われる。

本研究は文部省科学研究費01480420の援助を受けた。

文 献

- 1) **Kinnear PE, Jay B, Witkop C Jr**: Review, Albinism. *Surv Ophthalmol* 30: 75—101, 1985.
- 2) **O'Donnell FE Jr, Green WR, Fleischman JA**, et al: X-linked ocular albinism in blacks. *Ocular Albinism and Pigment* arch *Ophthalmol* 96: 1189—1192, 1978.
- 3) 早川むつ子, 加藤和男, 中島 章, 他: X-linked ocular albinism (Nettleship-Falls) の診断. *臨眼* 39: 897—899, 1985.
- 4) **McKusick VA**: Mendelian Inheritance in Man. (8th ed) London The Johns Hopkins University Press, ci, 1988.
- 5) **Wong L, O'Donnell FE Jr, Green WR**: Giant pigment granules in the retinal pigment epithelium of a fetus with X-linked ocular albinism. *Ophthalmol Pediatr Genet* 2: 47—65, 1983.
- 6) **O'Donnell FE Jr, Hambrick GW, Green WR**, et al: X-linked ocular albinism. An oculocutaneous macromelanosomal disorder. *Arch Ophthalmol* 94: 1883—1892, 1976.
- 7) **Jay B, Carruthers J, Treplin MCW**, et al: Human albinism. *Birth Defects: Original Article Series XII*, 3, 415—426, 1976.
- 8) **Gillespie FD, Covelli B**: Carriers of ocular albinism with and without ocular changes. *Arch Ophthalmol* 70: 209—213, 1963.
- 9) **O'Donnell FE Jr, King RA, Green WR**, et al: Autosomal recessively inherited ocular albinism. A new form of ocular albinism affecting females as severely as males *Arch Ophthalmol* 96: 1621—1625, 1978.