

Immotile Cilia Syndrome に網膜色素変性症を合併した1例

大賀 仁美*, 鈴木 隆司*, 藤原 久子*, 古谷 朱美**, 古賀 浩徳***

*川崎医科大学附属川崎病院眼科, **岡山済生会病院眼科, ***岡山済生会病院内科

要 約

Immotile cilia syndrome に網膜色素変性症を伴った1例について報告した。本症は線毛の先天的超微形態異常を基本病態とする症候群である。症例は27歳男性、反復性肺炎、副鼻腔炎、中耳炎、精子運動不全を認め、線毛の電顕像から **immotile cilia syndrome** と診断された。両眼底には網膜色素上皮、脈絡膜の変性、動脈の狭細化が著明であり、視野の狭窄、ERGの消失を認めた。網膜色素変性症が色素上皮の線毛の異常を病因の1つとすることが推論される。(日眼会誌 95:795-801, 1991)

キーワード: **Immotile cilia syndrome**, 網膜色素変性症

A Case of Immotile Cilia Syndrome Accompanied by Retinitis Pigmentosa

Hitomi Ohga*, Takashi Suzuki*, Hisako Fujiwara*,
Akemi Furutani** and Hironori Koga***

*Department of Ophthalmology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

**Eye Clinic, Saiseikai Hospital

***Internal Medicine, Saiseikai Hospital

Abstract

A case of immotile cilia syndrome accompanied by retinitis pigmentosa is reported. This syndrome involves congenital ciliary ultrastructural abnormality. A 27-year-old male complained of repeated pneumonia, sinusitis, and middle otitis. In addition, he had sperm motor insufficiency and electron microscopic finding of cilia led to the diagnosis of the present syndrome. Both fundi presented remarkable degeneration of retinal pigment epithelium and choroid and marked arterial narrowing. Constriction of the visual field and extinguished ERG were also noted. Abnormality of cilia of the retinal pigment epithelium was suggested. It was proposed that retinitis pigmentosa may be caused by abnormal cilia of the retinal pigment epithelium. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 95: 795-801, 1991)

Key words: **Immotile cilia syndrome**, **Retinitis pigmentosa**

I 緒 言

Immotile cilia 症候群は、1977年 Eliasson ら¹⁾に

よって提案された線毛、あるいは鞭毛の先天的超微形態異常を基本病態とした症候群であり、全身線毛系器官に多彩な病変が出現する。眼合併症としては、網膜

別刷請求先: 700 岡山市中山下2-1-80 川崎医科大学附属川崎病院眼科 大賀 仁美
(平成3年1月18日受付, 平成3年4月5日改訂受理)

Reprint requests to: Hitomi Ohga, M.D. Department of Ophthalmology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School.

2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

(Received January 18, 1991 and accepted in revised form April 5, 1991)

変性、角膜異常が報告されているが、本邦では1980年の徐ら²⁾の報告以来、眼合併症例の報告は認められていない。

今回我々は、*immotile cilia* 症候群に網膜色素変性症を伴った本邦初と思われる症例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：27歳，男性。

初診：1990年2月16日。

主訴：両眼視力低下。

現病歴：14，15歳頃より肺炎を反復し，16歳の時右中葉切除をうける。21歳から気管支拡張症にて入退院を繰り返しており，26歳より慢性副鼻腔炎，滲出性中

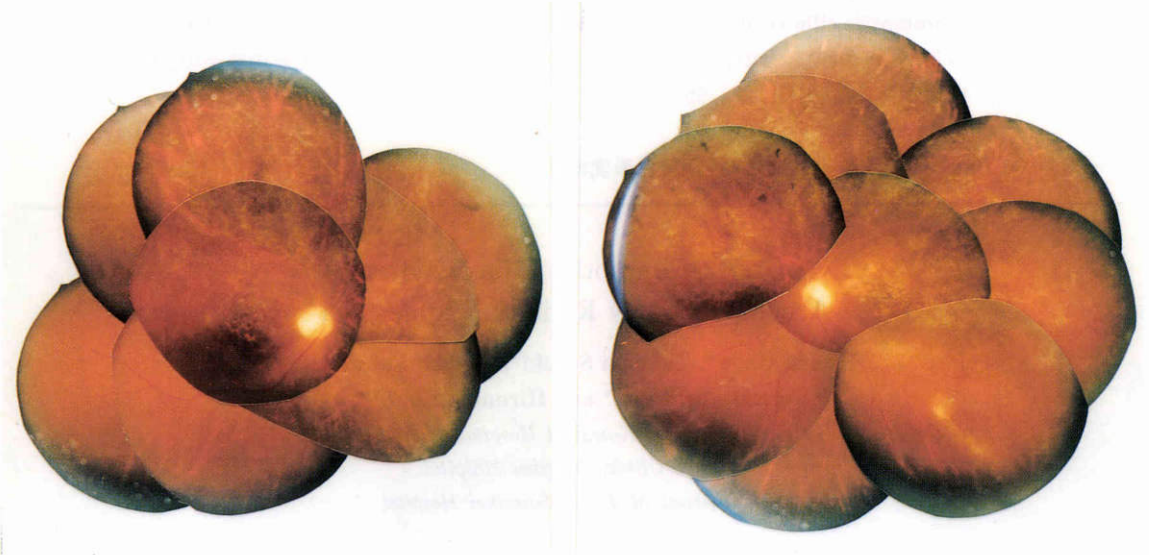


図1 眼底写真，両眼底に網脈絡膜萎縮病巣を認める。

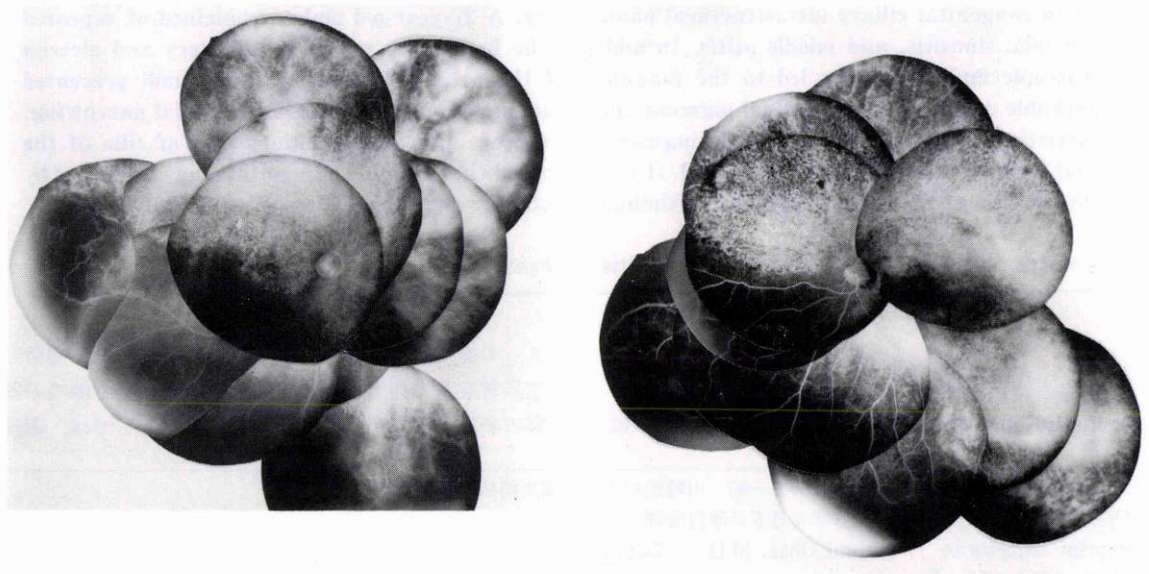


図2 蛍光眼底撮影，造影早期から，びまん性の背景蛍光の増強と斑状低蛍光を認める。

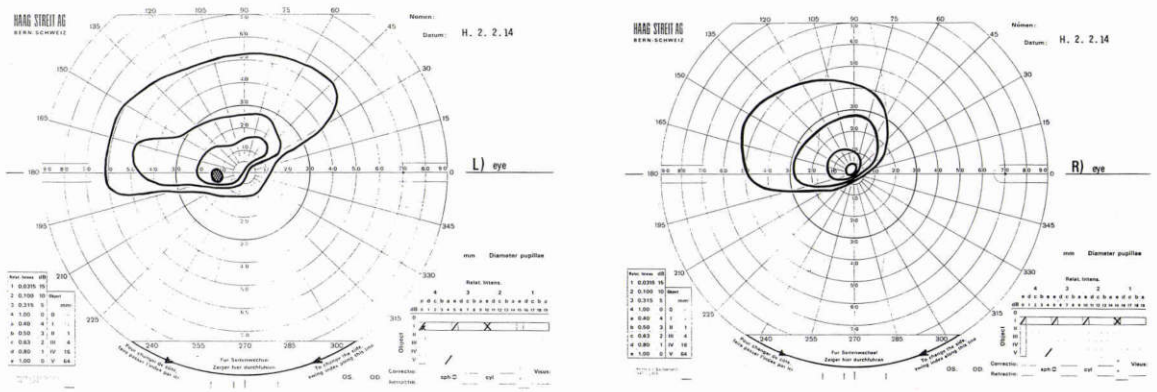


図 3 両眼求心性の視野狭窄

耳炎も加療中である。また、17歳頃から夜盲に気付いており、視力0.1前後と不良であった。1989年4月より霧視を自覚するようになり、他院眼科にて網膜ぶどう膜炎と診断された。また同年9月内科にて immotile cilia 症候群と診断され、当科に紹介受診となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：実妹を含め、同様の症状のものは認めない。近親結婚を認める（祖父母）。

初診時所見：視力は右眼=0.1(n.c.)、左眼=0.04(n.c.)、眼位は正位、眼球運動は正常。対光反応は迅速充分であった。前眼部には異常なく、中間透光体には両眼水晶体の軽度の後嚢下白内障を認めたが、前部ぶどう膜炎の所見はなかった。眼底は、両眼の視神経乳頭は帯黄萎縮性で、血管は極めて狭細で周辺部では閉塞を認めた。網膜は後極部を含む上方を中心とした網脈絡膜萎縮病巣が著明であり、周辺部にはわずかに黒褐色色素沈着を認めた（図1）。

4月2日施行の蛍光眼底造影では、造影早期から網脈絡膜萎縮巣に一致したびまん性の顆粒状～斑状の背景蛍光の増強と、その間に脈絡膜毛細血管板の造影欠損を示す斑状低蛍光野を認めた。網膜血管の狭細化は著明で、血管閉塞部に一致した周辺部での広範な無血管帯も認められた（図2）。

視野は、両眼に求心性の下方の視野狭窄を認めた（図3）。Scotopic ERGは消失型を示し（図4）、EOGは、両眼とも low voltage で Arden 比は右眼1.19、左眼1.16と平坦型であった（図5）。暗順応は錐体、桿体暗順応の軽度の閾値上昇を認め（図6）、100-hue テストでは総偏差点は192と上昇し、全色相の混同を認めた（図7）。

全身検査所見：血清、生化学的検査では特に異常を

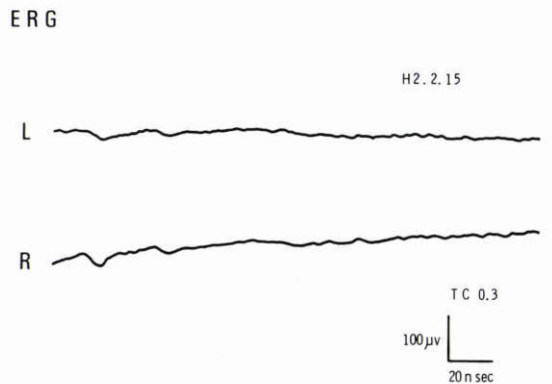


図 4 両眼消失型 ERG

認めなかった。胸部レントゲン検査では、全肺野に顆粒状、輪状の浸潤影を認めたが、気道クリアランスを反影するサッカリテストでは下鼻甲介にサッカリンを付着後に甘味を感じるまでの時間は18分であり、正常の15分以内に対して差は認められなかった。精液検査では、精子数正常で、運動率は5%であった。

本例の鼻粘膜線毛断面の電顕写真の一部を示す（図8）。正常線毛では2本の中心微小管とその周囲の9対の複合微小管からなり、それぞれの複合微小管から inner, outer 2本の dynein arm が突出しているのが認められる。しかし、本例の鼻粘膜線毛では、9対の複合微小管のうち2組には明らかな inner arm の欠損を認め、さらに正常の9+2構造のほかに1つの異常な微小管を認めた。他にも inner, outer 両方の dynein arm の欠損, outer dynein arm のみの欠損像も認められた。気管支線毛, 精子鞭毛でも同様の異常を認めた。

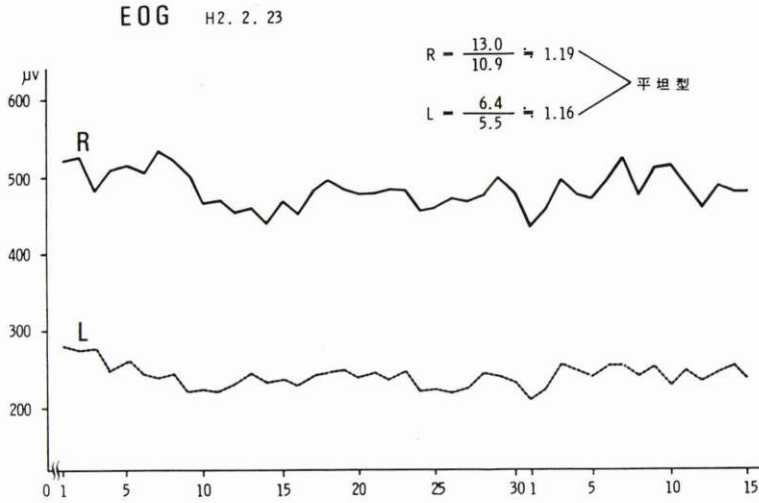


図5 両眼平坦型 EOG

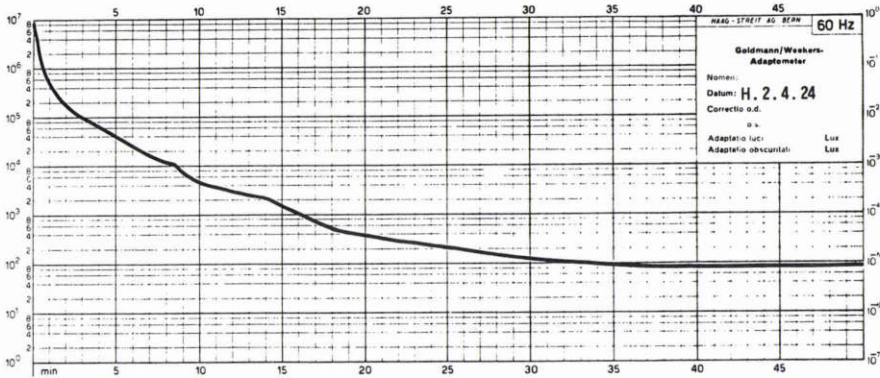


図6 暗順応の閾値上昇

III 考 按

Immotile cilia 症候群は1977年に Eliasson ら¹⁾によって、線毛が動かないことによって起こる全身線毛系器官の系統的疾患として提案され、従来 Kartagener 症候群³⁾といわれていた慢性副鼻腔炎、気管支拡張症、内臓逆位を三主徴とする病態は今日では immotile cilia 症候群の一部分症として包括されるようになった。さらに最近の検索では、線毛運動は必ずしも immotile ではなくむしろ hypomotile、あるいは asynchrony (非協調性) を特徴とすることが強調され⁴⁾、現在では primary ciliary dyskinesia (原発性線毛機能不全症) という概念が提唱されている。本症候群の診断基準は Afzelius⁵⁾、滝沢⁶⁾らによると、

① 小児期からの難治性の気道感染症、慢性副鼻腔

炎、慢性気管支炎、気管支拡張症

② 気道クリアランスの低下

③ 気道線毛運動の欠落

④ 男子不妊：いきてはいるが動かない精子の観察

⑤ 気道線毛・精子鞭毛における特徴的な超微構造学的異常

⑥ 内臓逆位

があげられている。この内臓逆位は、immotile cilia 症候群の胎児では、内臓の位置決定に重要な役割をはたす胎生期の胎児上皮の線毛運動が欠如するために、内臓の位置関係は偶然性に支配されることになり、50%の確率で内臓逆位が起こると考えられている。これらの診断基準の中で、immotile cilia 症候群に最も特徴的な所見は、超微形態構造の変化、特に dynein arm の欠損である。この dynein arm は ATP-ase 蛋白であ

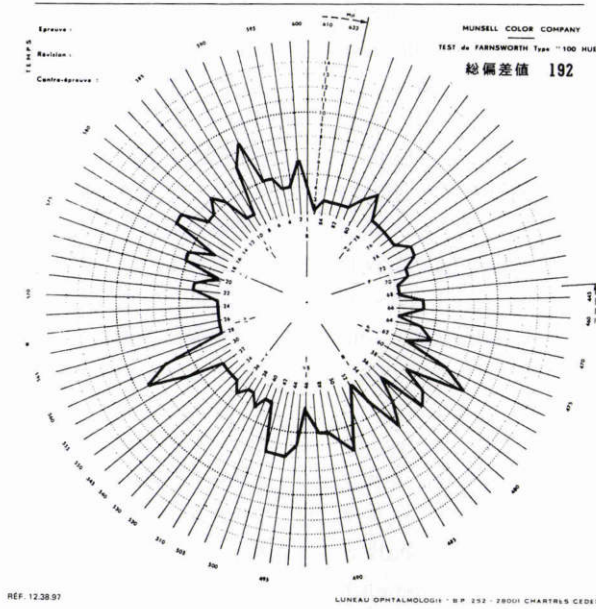


図 7 100-hue テスト 総偏差値の上昇

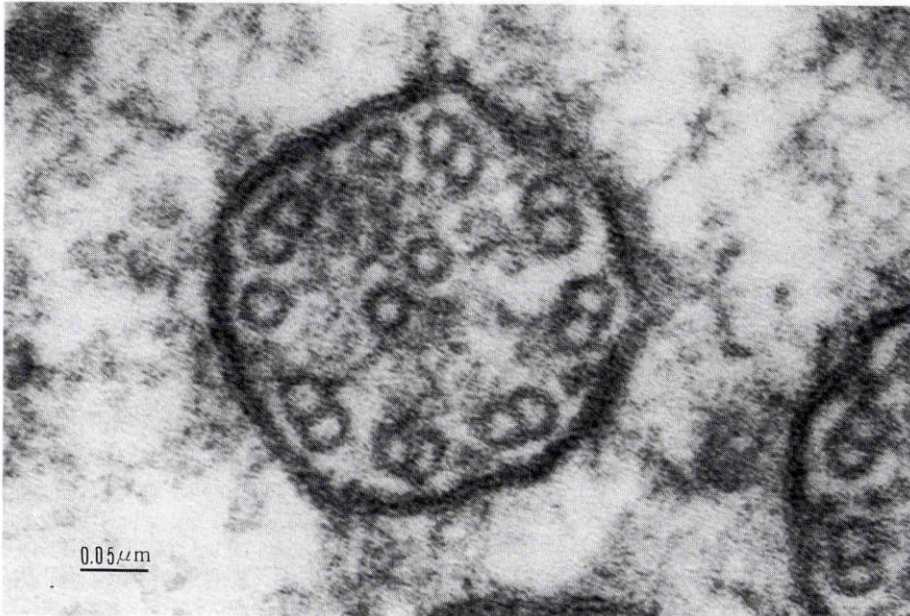


図 8 鼻粘膜線毛断面図 (20万倍) inner, outer dynein arm の欠損を認める.

り、線毛運動に必要な ATP を供給しているので、その欠損により線毛運動の破綻が生じる。その原因は genetic なもので、常染色体性劣性遺伝を示し、発生学的な異常によると言われ、多くの gene の関連が示唆されている⁷⁾。本症例では、線毛系の超微形態異常

一dynein arm の欠損を認め、他にも反復性気管支炎、気管支拡張症、副鼻腔炎を伴い、精子運動率の著明な低下を認めることより、immotile cilia 症候群と診断された。

眼科領域では、角膜内皮, trabecular meshwork,

脈絡膜、網膜（桿体、錐体）に線毛器官が存在する。1968年 Wolf⁸⁾によって初めて角膜内皮の motile cilia の存在が報告され、それは内皮で生成された酵素や粘性物質を混合し、隅角に移動する機能をもつと推論された。Vegge ら⁹⁾は、trabecular meshwork の cilia も facilitated outflow に関与するとし、これらの cilia の機能不全が aqueous outflow の影響を与えると考えた。Svedbergh ら¹⁰⁾は10人の immotile cilia の症候群の対象のうち9人に角膜異常 (abnormal corneal radius, goniodysgenesis, prominent Schwalbe's line, keratoconus など)を認めており、これは胎生期の線毛の機能異常によって2次的に生じたとしている。

今までの報告と考え合わせると、角膜、trabecular meshwork での線毛の機能的及びそれに伴う2次的な形態学的異常により緑内障が発生しやすくなると考えられる。網膜では錐体、桿体の connecting stalk に線毛が存在し¹¹⁾、これは正常成人においては immotile な状態であるが、胎生期には motility をもち photoreceptor の配列に関与する¹²⁾。これらのことより、immotile cilia 症候群では、角膜異常、緑内障、網膜変性が合併する可能性がある。

従来より、網膜色素変性症は白内障をはじめ緑内障、角膜異常及び Laurence-Moon-Biedl 症候群を代表とする難聴を合併することが知られている。網膜色素変性症の緑内障の合併率は欧米では2~15.6%、本邦では0.9~13.7%という報告があり¹³⁾、全人口の緑内障の有病率0.5~0.7%に比べて明らかに高頻度である。また、難聴の合併頻度は、欧米では8.3%~42.4%と高率に認められるが¹⁴⁾、本邦では、本橋¹⁵⁾の4.4%(23例/519例)、加藤¹⁶⁾の3.5%(5例/144例)と低率である。しかし、オーディオメーターを用いた大林¹⁷⁾、赤羽¹⁸⁾の研究ではそれぞれ26.9%(8例/27例)、31.3%(25例/80例)に何らかの聴覚障害が認められており、検査の方法によって実際にはもっと多くの聴覚障害の存在が考えられる。内耳の感覚上皮は線毛上皮由来であり、網膜色素変性症の原因の1つに桿体、錐体の線毛機能不全があると仮定すると、難聴をはじめ緑内障、角膜異常を合併することが説明できる。

今回の症例では、家族に近親結婚を認め、幼少時からの進行性の夜盲および視力障害があった。受診時の両眼底には網膜周辺部の色素沈着および網脈絡膜変性、動脈の狭細化および視神経乳頭の帯黄色萎縮を認め、蛍光眼底造影像では造影早期からの背景蛍光の増強と斑状の低蛍光野、さらに著明な網膜動脈の狭細、

閉塞を認めた。視機能検査では視野の求心性狭窄、網膜電図の記録不能、眼球常位電位の低電圧を認め、これらの所見を総合して網膜色素変性症と診断した。この症例では、immotile cilia syndrome による視細胞の線毛機能不全により網膜色素変性症が合併したと考えれば、その眼底像は桿体細胞の分布の高い赤道部領域の網膜色素変性が著明であり、かつ分布も均一であるはずである。しかし、実際の眼底では網膜周辺部の変性が強く、蛍光眼底造影においても網膜最周辺部からの蛍光漏出が著明であり、病像がモザイク状となった。このことは、加藤ら¹⁹⁾定型的網膜色素変性症60例109眼の蛍光眼底像と視機能との関係および各蛍光像所見間の相互関係を調べた結果、視細胞の変性から色素上皮障害、脈絡膜毛細管板の閉塞への直接的な進行が推定されるのに比し、網膜血管の狭細化はいろいろな要因が加わった間接的な変化であると推論していることより、この症例の眼底では primary な網膜色素変性に、周辺部に secondary な網膜血管閉塞がおり、それが広範に及んだために非定型的な眼底像となったと考えた。この血管閉塞は immotile cilia syndrome による視細胞機能を不全のために物質の代謝、移送障害がおり、血管炎が誘発されて部分的な血管閉塞を生じたかどうかは不明であるが、このような変化が2次的に起こったとすると、眼底像は経時的に変化する可能性があり、長期の経過観察が必要である。また、本症例では、角膜、隅角異常、緑内障は認められなかったが、本症候群についての認識が深まることにより、種々の眼合併症が発見されて来ると考えられる。

本症により緑内障、角膜変性、網膜色素変性症の発生に示唆を与える興味ある一例と考え報告した。

文 献

- 1) Eliasson R, Mossberg B, Camner P, et al: The immotile-cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiological factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med* 197; 1-6, 1977.
- 2) 野川 茂, 豊田 丈夫, 加茂 隆, 他: Immotile Cilia Syndrome の1例. 本邦症例の現況. *日眼会誌* 27: 505-512, 1989より引用.
- 3) Kartagener M, Stucki P: Bronchiectasis with Situs inversus. *Arch Pediatr* 79: 193-207, 1962.
- 4) Rossman CM, Forrest JB, Lee RMKW, et al: The dyskinetic cilia syndrome. *Chest* 80: 860-865, 1981.
- 5) Afzelius BA: "Immotile-cilia" syndrome and

- ciliary abnormalities induced by infection and injury. *Am Rev Resp Dis* 124: 107—109, 1981.
- 6) 滝沢敬夫: Immotile cilia 症候群. *小児医学* 18: 242—261, 1985.
 - 7) Afzelius BA: Genetical and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet* 33: 852—864, 1981.
 - 8) Wolf J: Inner surface of regions in the anterior chamber taking part in the regulation of the intraocular tension: Including the demonstration of the covering viscous substance. *Doc Ophthalmol* 25: 113—149, 1968.
 - 9) Vegge T: Ultrastructure of the normal human trabecular endothelium. *Acta Ophthalmol* 41: 193—199, 1963.
 - 10) Svedbergh B, Jonsson V, Afzelius B: Immotile-cilia syndrome and the cilia of the eye. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 215: 265—272, 1981.
 - 11) Young RW: Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol* 15: 700—725, 1976.
 - 12) Enoch JM: Vertebrate Receptor Optics and Orientation. *International Symposium Ophthalmological Optics*, Tokyo, Japan, 1—10, 1978.
 - 13) 武市吉人, 山根淳志, 加藤直子, 他: 網膜色素変性症と緑内障. *臨眼* 40: 169—172, 1986.
 - 14) Franceschetti A: Chorioretinal Heredodegenerations. Chales C Thomas, Springfield, London, 275—289, 868—886, 1974.
 - 15) 本橋昭男: 網膜色素変性症の疫学. *臨眼* 22: 27—35, 1968.
 - 16) 加藤 勝, 青沼秀実, 波島紫織, 他: 定型および非定型網膜色素変性症の統計学的分析. 第1報. 臨床病型分類とその特徴. *眼紀* 37: 534—539, 1987.
 - 17) 大林孚雄, 江崎嘉秋: 網膜色素変性症と難聴, 特にC³-diPについて. *臨眼* 50: 1011—1014, 1956.
 - 18) 赤羽信雄: 網膜色素変性における聴力障害. *日眼会誌* 71: 2103—2114, 1967.
 - 19) 加藤 勝, 波島紫織, 永島保男: 網膜色素変性症の蛍光像. *眼紀* 39: 1950—1960, 1988.
-