

## 就任講演

# 先天代謝異常と眼病変

早坂 征次

富山医科薬科大学眼科学教室

### はじめに

先天代謝異常は特異な眼病変を伴うものがある。また、日本人に比較的多い先天代謝異常もある。我々が経験したそれら日本人に比較的多い先天代謝異常の眼病変について記載する。

### 高オルニチン血症を伴う脳回転状脈絡網膜萎縮症

高オルニチン血症と脳回転状脈絡網膜萎縮症 (Gyrate Atrophy) とは別々の稀な疾患と考えられていた。1973年に、Simell と Takki<sup>1)</sup> が2つの疾患は同一症例にみられることを報告した。1976年に、Senger ら<sup>2)</sup> が本症ではオルニチン・ケト酸・アミノ基転移酵素 (OKT) が欠損することを報告した。1980年に、我々は牛眼各組織の OKT 活性を測定し、網膜色素上皮層に高活性であることを報告した<sup>3)</sup>。Gyrate Atrophy の初発病変部位は網膜色素上皮層と考えられており、この細胞で OKT 活性が高いことが重要な意義があるものと思われた。Gyrate Atrophy 症例の培養線維芽細胞中の OKT 活性を測定したところ、多くの症例では活性が検出不能であったが、少数例で高濃度ピリドキサルリン酸で OKT 活性が検出された<sup>4)</sup>。この症例にビタミン B<sub>6</sub> を投与すると血清オルニチン値が低下したので、この症例ではビタミン B<sub>6</sub> 投与が治療法として有効と思われた。また、Gyrate Atrophy の日本人症例15名を検査すると、10才代で高度近視と求心性視野狭窄が生じ、30才代で白内障が進行することが明らかになった<sup>5)</sup>。血清オルニチン値は年齢とは無関係に高値であった。最近、本症の遺伝子が染色体10番上にあることが報告された<sup>6)</sup>。

### プロリン尿症と非定型脳回転状脈絡網膜萎縮症

血清アミノ酸値は正常範囲内だが、尿中にプロリン、ヒドロキシプロリン、グリシンの排泄増加をみるプロリン尿症の症例に Gyrate Atrophy 類似の眼底病変をみた<sup>7)</sup>。これらの症例は ERG が subnormal であった。

### 晩発型シトルリン血症にみられた視神経乳頭浮腫

晩発型シトルリン血症は日本人に多いアミノ酸代謝異常の一つである。本症の2症例に視神経乳頭浮腫がみられた<sup>8,9)</sup>。本症ではしばしば視力障害を訴えるが、この乳頭浮腫がその成因に関係すると思われた。

### 高スレオニン血症とレーベル先天盲

レーベル先天盲は生来の網膜異常による高度の視機能障害であり、その原因は多様と考えられている。我々は、高スレオニン血症の姉と弟にレーベル先天盲をみた<sup>10)</sup>。高スレオニン血症は非常に稀な疾患だが、レーベル先天盲と関係するものと思われた。

### ホモシスチン尿症と水晶体脱臼

シスタチオン合成酵素の欠損によるホモシスチン尿症でしばしば水晶体脱臼を伴う。我々は、水晶体脱臼を伴うホモシスチン尿症の一例を経験し、シスタチオン合成酵素活性を測定した。患児の培養線維芽細胞中の本酵素活性は殆ど検出できず、両親の活性は正常のほぼ半分であった<sup>11)</sup>。兄弟はほぼ正常活性であった。それ故、ホモシスチン尿症ではシ

スタチオン合成酵素活性を測定することが、ホモおよびヘテロ接合体の判定に有用と思われた。

### 眼皮膚白子症

チロジナーゼ欠損による眼皮膚白子症は視力障害、羞明、眼振等を伴う。また、高齢者では白内障を伴うことがある。白内障を伴う白子症患者に、人工水晶体挿入術を行い、好結果を得た<sup>12)</sup>。白子症症例の視力向上法として白内障手術も考慮されるべきと思われた。

### ガラクトース血症と白内障

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損によるガラクトース血症では白内障が生じることが知られている。我々は本症の一例を経験し、トランスフェラーゼ活性を測定した。患児では本酵素活性が検出できず、両親では正常の約半分の値であった<sup>13)</sup>。本患児ではすでに白内障が進行していた。早期発見し、早期よりガラクトース・フリーのミルクを投与すべきと思われた。

### タイプI<sub>a</sub> グリコーゲン蓄積症と睫毛内反症

Von Gierke病(タイプI<sub>a</sub> グリコーゲン蓄積症)では肝肥大や皮下脂肪の蓄積をみる。また、睫毛内反症は日本人小児では高頻度にみられるが、成人ではまれである。我々は、von Gierke病の3成人(24才、21才、30才)に睫毛内反症をみた<sup>14)</sup>。これは皮下脂肪の蓄積の結果と考えられた。

### タイプI 高リポ蛋白血症と網膜脂血症

タイプI 高リポ蛋白血症ではカイロミクロンとトリグリセリドが高値となる。我々は本症の生後29日目女児に網膜脂血症をみた<sup>15)</sup>。脂肪制限食を投与すると、眼底はほぼ正常所見となった。

### タイプII<sub>a</sub> 高リポ蛋白血症と角膜環

タイプII<sub>a</sub> 高リポ蛋白血症(家族性高コレステロー

ル血症)は虚血性心疾患を伴うことがあり、早期診断が望まれる。我々は、本症の小児および若年者に角膜環をみた<sup>16)</sup>。小児で角膜環をみたら、本症をも疑うべきと思われた。

### Tay-Sachs 病と黄斑部桜実紅斑

Tay-Sachs 病では、黄斑部桜実紅斑がみられる。本症患者および両親のHexosaminidase A 活性を測定した。本症患者では本酵素は著明に低下しており、両親は正常の約半分の値であった<sup>17)</sup>。本症の保因者の検索には酵素活性の測定が有用と思われた。

### Niemann-Pick 病と黄斑部桜実紅斑

Niemann-Pick 病患者に桜実紅斑がみられる。その発症機構を知るために、本症の原因酵素であるスフィンゴミエリナーゼ活性を摘出ヒト眼球の網膜で測定した。黄斑部網膜が中間周辺部網膜より高活性であった<sup>18)</sup>。黄斑部網膜で高活性であることが桜実紅斑の成因に関与していると思われた。

### Wilson 病

Wilson 病は銅代謝異常であり、角膜に Kayser-Fleischer ring がみられる。我々は本症例患児で調節力が低下していることを確認した<sup>19)</sup>。

### I-cell 病

I-cell 病では、涙液中にリゾソーム酵素活性が高くなる。骨髄移植を行い、その術後経過の観察に涙液リゾソーム酵素活性を測定した。術後、徐々に活性は低下した<sup>20)</sup>。涙液の活性測定は、非侵襲的で有用と思われた。

### おわりに

眼病変から先天代謝異常が疑われ、診断上重要な示唆を与えるものがある。また、先天代謝異常には治療可能なものもある。涙液の検査は非侵襲的で有用である。臨床医・眼科医は、先天代謝異常の眼病

変にも注意すべきと思われた。

文 献

- 1) Simell O. and Takki K. : Raised plasma-ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* **1** : 1031—1033, 1973.
- 2) Senger R. C. A., Trijbels J. M. F., Brussaard J. H. and Deutman A. F. : Gyrate atrophy of the choroid and retina and ornithine-ketoacid aminotransferase deficiency. *Pediatr. Res.* **10** : 897, 1976.
- 3) Hayasaka S., Shiono T., Takaku Y. and Mizuno K. : Ornithine ketoacid aminotransferase in the bovine eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **19** : 1457—1456, 1980.
- 4) Hayasaka S., Saito T., Nakajima H. et al. : Gyrate atrophy with hyperornithinaemia : different types of responsiveness to vitamin B<sub>6</sub>. *Br. J. Ophthalmol.* **65** : 478—483, 1981.
- 5) Hayasaka S., Shiono T., Mizuno K. et al. : Gyrate atrophy of the choroid and retina : 15 Japanese patients. *Br. J. Ophthalmol.* **70** : 612—614, 1986.
- 6) Berson E. L. : Retinitis pigmentosa and allied diseases. In : *Principles and Practice of Ophthalmology*(Albert D. M. and Jakobiec F. A. eds) : 1214—1237. Saunders, Philadelphia, 1994.
- 7) Hayasaka S., Mizuno K., Yabata K. et al. : Atypical gyrate atrophy of the choroid and retina associated with iminoglycinuria. *Arch. Ophthalmol.* **100** : 423—425, 1982.
- 8) Hayasaka S., Kiyosawa M., Nomura H. and Takase S. : Papillolema in late-onset citrullinemia. *Am. J. Ophthalmol.* **97** : 242—243, 1984.
- 9) Hayasaka S., Yabata K., Ohmura M., et al. : Papilloedema in late-onset citrullinaemia. Report of the second case. *Graefes. Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **221** : 262—264, 1984.
- 10) Hayasaka S., Hara S., Mizuno K. and Narisawa K. : Leber's congenital amaurosis associated with hyperthreoninemia. *Am. J. Ophthalmol.* **101** : 475—479, 1986.
- 11) Hayasaka S., Asano Y., Tateda H. et al. : Lens subluxation in homocystinuria. A case report. *Acta Ophthalmol.* **62** : 425—431, 1984.
- 12) Hayasaka S., Noda S. and Setogawa T. : Posterior chamber intraocular lens implantation in a patient with oculocutaneous albinism. *J. Cataract. Refract. Surg.* **18** : 527—529, 1992.
- 13) Hayasaka S., Shiono T., Konno T., and Tateda H. : Galactose cataract in Japanese patient. *Jpn. J. Ophthalmol.* **26** : 443—446, 1982.
- 14) Hayasaka S., Noda S., Fujii M. et al. : Inverted eyelashes in patients with type Ia glycogen storage disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **227** : 209—211, 1989.
- 15) Hayasaka S., Fukuyo T., Kitaoka M. et al. : Lipaemia retinalis in a 29-day-old infant with type I hyperlipoproteinaemia. *Br. J. Ophthalmol.* **69** : 280—282, 1985.
- 16) Hayasaka S., Honda M., Kitaoka M. and Chiba R. : Corneal arcus in Japanese family with type IIa hyperlipoproteinemia. *Jpn. J. Ophthalmol.* **28** : 254—258, 1984.
- 17) Ohmura M., Hayasaka S., Igarashi Y. et al. : Ophthalmic and biochemical study of Tay-Sachs'disease. *Folia. Ophthalmol. Jpn.* **34** : 1915—1919, 1983.
- 18) Nada S., Hayasaka S. and Setogawa T. : Sphingomyelinase activity in the bovine and human eyes. *Ophthalmic Res.* **21** : 200—205, 1989.
- 19) 山田浩三, 早坂征次, 瀬戸川朝一ほか : Wilson病の4同胞例のKayser-Fleischer角膜輪と調節障害. 第31回眼先天異常研究会, 講演抄録集 : **251**, 1994年11月4日幕張メッセ.
- 20) Yamaguchi K., Hayasaka S., Hara S., Kurobane I. and Tada K. : Improvement of tear lysosomal enzyme levels after treatment

早 坂 征 次

with bone marrow transplantation in a patient with I-cell disease. *Ophthalmic Res.* **21** : 226—229, 1989.