

## 円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィを合併した1家系

三井 正博<sup>1)</sup>, 崎元 卓<sup>1)</sup>, 澤 充<sup>1)</sup>, 片見 睦夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>日本大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>北里大学医学部眼科学教室

### 要 約

円錐角膜に顆粒状角膜ジストロフィを合併した1家系3症例を経験した。長男, 母親および次男に円錐角膜を, 長男, 母親に顆粒状角膜ジストロフィを認めた。今回の症例では, 円錐角膜は常染色体優性遺伝, もしくはX連鎖遺伝で発症したと考えられた。一方, 顆粒状角膜ジストロフィは常染色体優性遺伝を示す疾患として知られており, 今回の症例でも常染色体優性遺伝を示した。両疾患の

間に遺伝形式の一致が示唆され, 両者の染色体異常部位が近いことが推測された。(日眼会誌 100: 916-919, 1996)

キーワード: 円錐角膜, 顆粒状角膜ジストロフィ, 家系内発症, 常染色体優性遺伝, 染色体異常部位

## A Familial Case of Keratoconus with Corneal Granular Dystrophy

Masahiro Mitsui<sup>1)</sup>, Takashi Sakimoto<sup>1)</sup>, Mitsuru Sawa<sup>1)</sup>  
and Mutsuo Katami<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology Nihon University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology Kitasato University School of Medicine

### Abstract

We report a familial case of keratoconus with corneal granular dystrophy. The mother and first son have both keratoconus and corneal granular dystrophy and the second son has keratoconus alone. The keratoconus in this family is thought to be an autosomal dominant or an X-linked inheritance pattern. Granular dystrophy is an autosomal dominant inheritance. This familial case suggests

that the gene loci of the two diseases are close together or have a close relationship. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 916-919, 1996)

Key words: Keratoconus, Corneal granular dystrophy, Familial case, Autosomal dominant, Gene locus

## I 緒 言

円錐角膜は, 家系内発症<sup>1)~4)</sup>および他の全身疾患<sup>5)6)</sup>や眼疾患<sup>7)8)</sup>との合併が報告されている。一方, 顆粒状角膜ジストロフィは遺伝形式が確立されており, 常染色体優性遺伝を呈する疾患として知られている<sup>9)</sup>。円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィとの合併例は, 数例報告<sup>10)11)</sup>されているのみで, しかも両疾患の家系内での合併例は, 文献検索をした限りでは報告されていない。今回, 円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィを合併した1家系3症例を経験し, 細隙灯顕微鏡および角膜トポグラフィを用いて, 観察および検討を行ったので報告する。

## II 症 例

症例1: 15歳, 男子。

主 訴: 両親の視力低下。

現病歴: 1年前から両眼の視力低下を自覚し, 近医を受診。当科紹介され平成7年4月27日初診。

既往歴: アトピー性疾患を含め, 特記すべきことなし。

家族歴: 両親に近親婚を認めず。母親に円錐角膜, 顆粒状角膜ジストロフィを認め, 弟に初期の円錐角膜を認める(図1)。

初診時所見: 視力は右眼0.09(0.1×-0.75 cyl-0.5 Ax 90°), 左眼0.5(1.2×-0.5 cyl-0.5 Ax 90°)。眼圧は右眼10 mmHg, 左眼11 mmHg。前房, 虹彩, 水晶体, 眼底

別刷請求先: 173 東京都板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部眼科学教室 三井 正博  
(平成7年12月5日受付, 平成8年7月3日改訂受理)

Reprint requests to: Masahiro Mitsui, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine,  
30-1 Ohyaguchi Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received December 5, 1995 and accepted in revised form July 3, 1996)

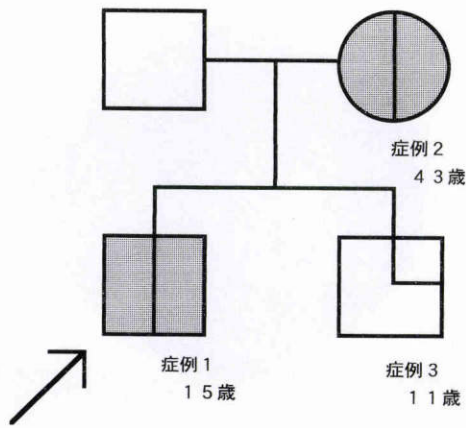


図1 家系図。

□：男性，●：女性，▭：円錐角膜，▭：初期円錐角膜，■：顆粒状角膜変性症

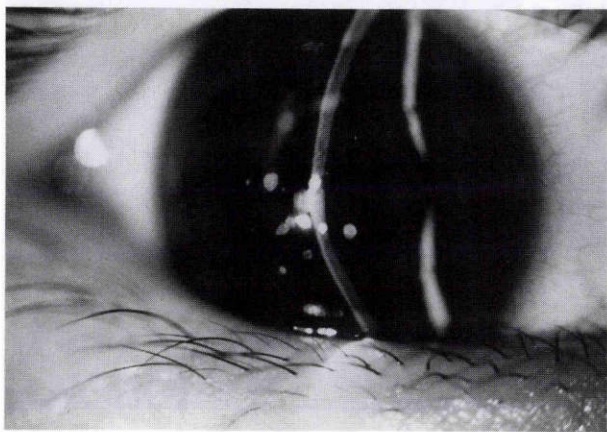


図2 症例1の右眼細隙灯顕微鏡所見。角膜の前方突出を認める。

には異常を認めなかった。両眼の角膜中央部から下方にかけて角膜の前方突出を認め、右眼の突出は左眼に比較し著明であった(図2)。右眼は、角膜円錐状突出部を中心に上皮直下に Fleischer ring を、実質深部、デスメ膜に stress line を認めたが、左眼には円錐状変化以外、ポーマン膜の破裂などの所見は認めなかった。また、両親とも角

膜中央部を中心に、上皮下から実質の浅層にかけて散在性に境界鮮明な白色の顆粒状混濁を十数個認めた。角膜の混濁は左右眼ほぼ同程度であるが、右眼の方が混濁面積が軽度広かった。また、輪部には角膜混濁および血管侵入はみられなかった(図3)。角膜トポグラフィーを施行した結果、両眼とも下方に急峻な曲率の偏在を示す典型的な円錐角膜のパターンを示した(図5A)。初診時右眼は眼鏡で矯正が不能のため、後日ハードコンタクトレンズで視力矯正をし、現在、右眼(0.9)、左眼(1.2)まで矯正可能となった。

症例2：43歳、女性(症例1の母親)。

主訴：両眼の視力低下。

現病歴：15歳頃から両眼の視力低下を自覚。その頃から両眼の角膜混濁に気付くも、視力が比較的良好なため放置していた。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：両親、兄弟姉妹の角膜病変の有無は不明。息子に円錐角膜および顆粒状角膜ジストロフィを認める。

初診時所見：視力は右眼0.7(矯正不能)、左眼0.1(矯正不能)。細隙灯顕微鏡検査において、両眼に同程度の角膜の前方突出を認めるが、突出部の角膜厚は周辺部とほぼ同程度で、Fleischer ring, stress lineなどは認めなかった。また、右眼の角膜中央部では、上皮下から実質浅層にかけて境界明瞭な白色の混濁を十数個認めた。左眼の角膜中央瞳孔域の混濁は融合し、クリスマスツリー状を呈していた(図4)。また、輪部には角膜混濁および血管侵入はみられなかった。角膜トポグラフィーの結果、両眼とも下方に急峻な曲率の偏在を示す典型的な円錐角膜のパターンを示した(図5B)。前房、虹彩、水晶体には異常を認めなかった。なお、本人の同意が得られず、ハードコンタクトレンズによる視力矯正は行うことができなかった。

症例3：11歳、男児(症例1の弟)。

主訴：両眼の視力低下。

現病歴：9歳頃から両眼の視力低下を自覚。

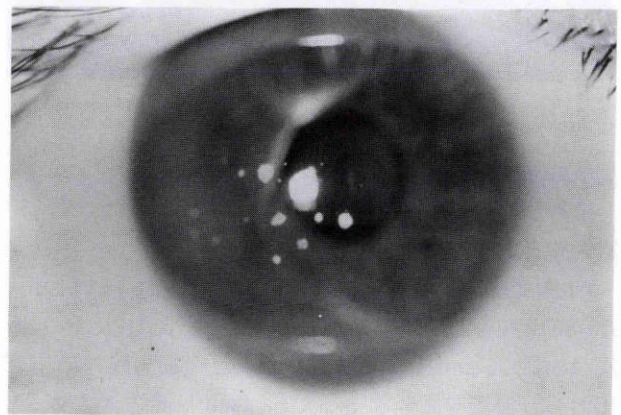
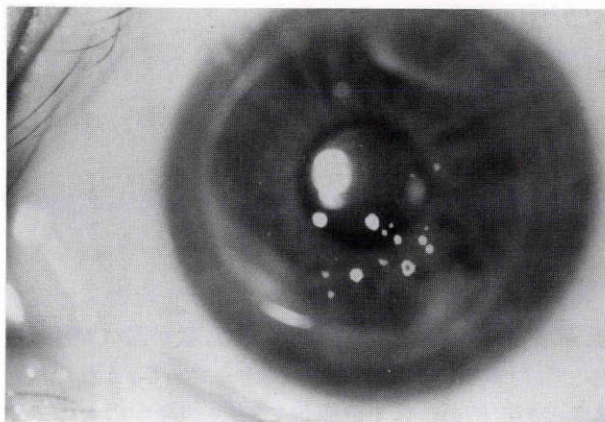


図3 症例1の右眼および左眼前眼部写真。典型的な顆粒状角膜混濁を認める。

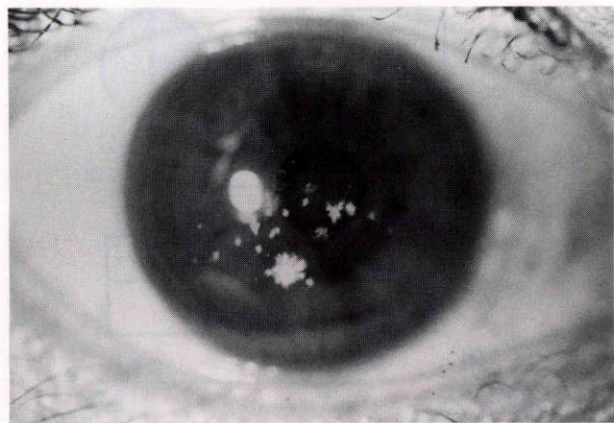
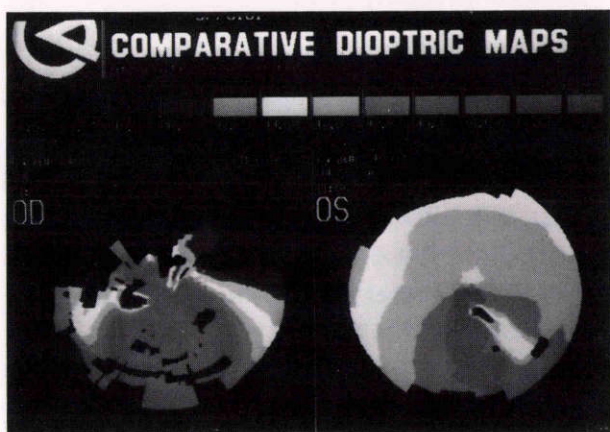
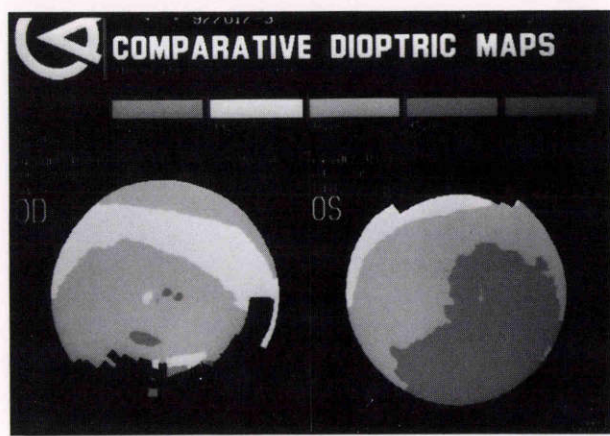


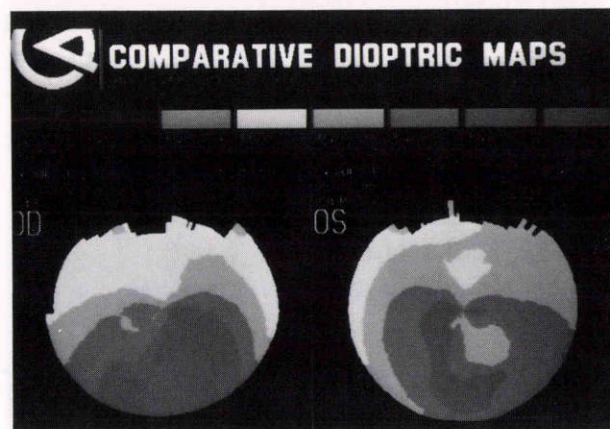
図4 症例2の右眼および左眼前眼部写真。  
左眼角膜混濁は融合し、クリスマスツリー状を呈している。



A



C



B

図 5

A：症例1の角膜トポグラフィーの結果。両眼とも下方に急峻な曲率の偏在を示す円錐角膜のパターンを示す。B：症例2の角膜トポグラフィーの結果。症例1と同様、典型的な円錐角膜のパターンを示す。C：症例3の角膜トポグラフィーの結果。初期の円錐角膜と思われるパターンを示す。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母親および兄に顆粒状角膜ジストロフィ、円錐角膜を認める。両親に近親婚はない。

初診時：視力は右眼0.5(1.0×-2.0 cyl-1.0 Ax 80°), 左眼0.4(1.5×-1.25 cyl-0.75 Ax×110°)。眼圧は右眼16 mmHg, 左眼16 mmHg。両眼角膜は前方突出および混濁を認めなかったが、角膜トポグラフィーの結果、両眼特に左眼に強く、下方に急峻な曲率の偏在を認める初期の円錐角膜のパターンを示した(図5C)。前房、

虹彩、水晶体、眼底には異常を認めなかった。

### III 考 按

円錐角膜に顆粒状角膜ジストロフィを合併した症例は、著者が内外の文献を検索した限り、我が国における吉田ら<sup>10)</sup>、河本ら<sup>11)</sup>が報告した3例のみであり、それらは孤発発症の症例についての報告で、家系内発症のものは報告されていない。円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィの合併機序については、吉田ら<sup>10)</sup>は顆粒状角膜ジストロ

フィによる角膜破壊によって、角膜が二次的に円錐状に突出したのではないかと、また、河本ら<sup>11)</sup>は両者は全く別個に偶発的に発生したのではないかとの見解を示している。今回の家系内発症例における両疾患の合併機序については、①顆粒状角膜ジストロフィにより続発性に円錐角膜を生じた、②円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィが偶発的に同一家系の二代にわたり発症した、③円錐角膜と顆粒状角膜ジストロフィが何らかの遺伝的関連により親子二代にわたり発症した、の3通りが考えられる。他の角膜疾患により続発性に角膜が円錐状に突出して、円錐角膜と同様の所見を呈することがあるとされるが、その場合、血管侵入があったり、円錐が不整であったり、角膜白斑の深度、位置が多彩であるなどの点で真性の円錐角膜と区別することができる<sup>4)</sup>。今回、我々は組織学的検索を行う機会を得ていないが、自験例すべてにおいて角膜への血管侵入を認めず、円錐の形も不整でなかった点から、顆粒状角膜ジストロフィにより続発性に円錐角膜を生じたとは考えにくい。また、顆粒状角膜ジストロフィと円錐角膜が偶発的に合併することも稀であるのに、何らかの遺伝的関連がなく親子二代にわたり合併することは確率的に少ないと考えられる。

円錐角膜の病因において、遺伝をあげる報告は以前から多くあるが、円錐角膜の遺伝形式に一致した見解は得られていない。本症の遺伝形式として、Hammerstein<sup>12)13)</sup>は常染色体優性遺伝およびX連鎖遺伝を、Waardenburgら<sup>14)</sup>は近親婚のある例を引用して常染色体劣性遺伝を主張している。また、Hallermanら<sup>15)</sup>は性差があること、症候群として発現する例があること、症状に程度差があることなどの点から、田辺ら<sup>1)</sup>は本症が多因子遺伝に従うとする仮説を推計学的に裏付けることができたことから、多因子遺伝を主張している。欧米では、本症の10~20%に家系内発症例がみられるとされる<sup>12)</sup>。しかし、我が国では円錐角膜の家系内発症は、田辺ら<sup>1)</sup>、中島ら<sup>2)</sup>、藤木ら<sup>3)</sup>、糸井<sup>4)</sup>などが報告した数家系のみで、我々の施設での家系内発症例は239例中、同胞が罹患している1家系、および今回報告した親子が罹患している1家系の計2家系のみである。今回報告した1家系では、父親および他の親族の検索は行うことができなかったが、母親、長男、および初期ではあるが次男が円錐角膜に罹患しており、この3例からは常染色体優性遺伝、もしくはX連鎖遺伝のパターンが示唆された。一方、顆粒状角膜ジストロフィは常染色体優性遺伝の遺伝形式を示す疾患であることが知られており、今回の症例も母親、長男が罹患しており、常染色体優性遺伝の遺伝形式で発症して

いると考えられた。今回の症例では、両疾患には遺伝形式の一致が示唆され、両疾患の染色体異常部位が近いことが推測された。

顆粒状角膜ジストロフィは10代で発症し、年齢とともに進行していくといわれており<sup>9)</sup>、母親と長男との混濁の差は加齢変化によるものか、今後次男に発症するかなど、個々の症例についての検討、経過観察ならびに染色体分析を行うことが必要と考えている。

#### 文 献

- 1) 田辺歌子, 藤木慶子, 金井 淳, 糸井素一: 円錐角膜と多因子遺伝分析. 日眼会誌 89: 670—675, 1985.
- 2) 中島 章, 藤木慶子, 田辺歌子, 糸井素一: 円錐角膜の遺伝的解析. 厚生省心身障害研究遺伝研究班, 研究報告書, 1977.
- 3) 藤木慶子, 糸井素一, 田辺歌子: 円錐角膜の遺伝学的解析. 臨眼 32: 1476, 1978.
- 4) 糸井素一: 円錐角膜とその類似疾患—550例の分析. 日眼会誌 80: 925—931, 1976.
- 5) 岩間喜徳, 小林雄二, 中西哲哉, 山田 均, 宇治幸隆, 横山 実: ダウン症候群に伴った円錐角膜を伴った症例. 眼臨 80: 1087—1089, 1986.
- 6) 生野雄一, 山之内卯一, 矢野良雄, 田村充弘, 中塚和夫: 水晶体変位に加え円錐角膜を伴ったマルファン症候の1例. 眼臨 83: 2259—2262, 1989.
- 7) 尾崎憲子, 原 彰, 多田知子: 網膜色素変位性に円錐角膜が合併した1症例. 眼臨 88: 347—352, 1994.
- 8) 三国郁夫: 春期カタルに合併した円錐角膜の1例. 眼臨 80: 1082—1086, 1986.
- 9) 金井 淳, 沖坂重邦: 顆粒状角膜変性症. 眼科 21: 550—551, 1979.
- 10) 吉田 博, 船橋正員, 金井 淳: 顆粒状角膜変性症と円錐角膜を合併した症例, その組織学的検索. 眼紀 31: 218—223, 1980.
- 11) 河本良平, 河本ますみ, 森山穂積: 円錐角膜と内斜視を合併した顆粒状角膜変性症. 眼紀 35: 2002—2007, 1984.
- 12) Hammerstain W: Zur genetic des keratoconus. Graefe Arch Klin Exp Ophthalmol 190: 293—308, 1974.
- 13) Hammerstain W: Die Bedeutung des Geschlechtsverhältnisses für die Ermittlung des X-chromosomal Erbanges, dargestellt am Krankheitsbild des Keratoconus. Klin Monatsbl Augenheilk 159: 602—608, 1971.
- 14) Waardenburg PJ, Francischetti A, Klein D: Genetics and Ophthalmology. 452—456. Charles C Thomas. Springfield, 1961, Cited from 2.
- 15) Hallerman W, Wilson EJ: Genetische Betrachtungen über den Keratoconus. Klin Monatsbl Augenheilk 170: 906—908, 1977.