

角膜に結晶様沈着物を伴ったクリスタリン網膜症の1例

守本 典子, 白神 史雄, 松尾 信彦, 松尾 俊彦, 原 和之

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

クリスタリン網膜症は、1937年、Biettiにより初めて報告されて以来、眼底の後極部に閃輝性の黄白色斑が散在する疾患として80例近くの報告がある。本疾患では角膜に結晶様沈着物を伴うことがあるが、本邦では現在まで報告がない。今回、我々は、角膜と結膜に結晶様沈着物を認めたクリスタリン網膜症の1例を経験し、角結膜の生検と末梢血の検索を行って組織学的検討を加えたので報告する。症例は45歳の男性で、眼底にびまん性網膜色素上皮萎縮と斑状網脈絡膜萎縮巣が認められ、後極部を中心に黄白色の閃輝性小斑が散在していた。この小斑は蛍光眼底造影にて過蛍光も低蛍光も示さなかった。また、角膜周辺部と輪部結膜に結晶様沈着物を認めた。血液、尿所見に異常は認められなかった。光頭および電頭による組織学的検索では、角膜、結膜ともに変性した上皮細胞が認められたが、結晶様沈着物に相当すると思われる物質は同定できなかった。透過電頭にて、末梢血リンパ球と好酸球中に裂隙を有する封入体を認めた。この封入体はクリスタリン網膜症に特有のものと思われ、本症が全身的代謝異常性疾患であることを示唆している。今後、この封入体の構成成分の検索が本疾患の本態解明に重要であると思われた。(日眼会誌 94:321-327, 1990)

キーワード：クリスタリン網膜症，角膜沈着物，角膜生検，末梢血リンパ球，末梢血好酸球

A case of Crystalline Retinopathy with Crystalline Deposits in the Cornea

Noriko Morimoto, Fumio Shiraga, Nobuhiko Matsuo
Toshihiko Matsuo and Kazuyuki Hara

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

We experienced a case of crystalline retinopathy with crystalline deposits in the cornea and the limbal conjunctiva, and performed histological studies of the cornea, conjunctiva and peripheral blood cells. The patient was a 45-year-old man who had no abnormality in hematological studies and urinalysis. In the fundus diffuse atrophy of the retinal pigment epithelium and patchy foci of choroidal atrophy were observed, and sparkling yellowish-white spots were scattered, chiefly in the posterior region. Fluorescein angiography showed neither hyperfluorescence nor hypofluorescence at these spots. In the marginal cornea and the limbal conjunctiva crystalline deposits were observed. Histological findings by light microscopy and electron microscopy revealed sparse degeneration of epithelial cells in both the cornea and the limbal conjunctiva. But no substances corresponding to crystalline deposits could be identified. Inclusion bodies were detected including clefts in circulating lymphocytes and eosinophils. The inclusion bodies suggest that crystalline retinopathy results from a systemic metabolic abnormality. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 94: 321-327, 1990)

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 守本 典子
(平成元年11月15日受付，平成2年1月17日改訂受理)

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

(Received November 15, 1989 and accepted in revised form January 17, 1990)

Key words: Crystalline retinopathy, Corneal deposits, Corneal biopsy, Circulating lymphocytes, Circulating eosinophils

I 緒 言

1937年, Bietti¹⁾は, 1) 後極部網膜内の黄色い光輝結晶, 2) 脈絡膜硬化を伴った網膜色素変性症, 3) 角膜周辺部の結晶沈着という特異な所見を有する兄弟例を報告した, Welch²⁾は, 1977年に同様の特徴を有する疾患をクリスタリン網膜症と称した. 以来, クリスタリン網膜症は, 主に後極部の網膜色素上皮層と脈絡膜毛細管板に病変を有し, 変性病巣内に散在する閃輝性の結晶様黄白色の小斑を特徴とする変性疾患として, 現在まで80例近くの報告がある. 本疾患には角膜に結晶様沈着物を伴うものと伴わないものがあるが, 本邦では角膜の結晶様沈着物を伴う症例の報告はまだない. 今回, 私たちは角膜と結膜に結晶様沈着物を伴ったクリスタリン網膜症の1例を経験し, 角結膜および末梢血白血球の生検を行って組織学的検討を加えたので報告する.

II 症 例

症例: 45歳, 男性.

初診: 昭和62年3月26日.

主訴: 両眼視力低下.

現病歴: 昭和60年頃より両眼の視力低下および軽度の夜盲を自覚した. 昭和62年3月, 近医を受診し, 眼底異常を指摘され, 当科を紹介された.

既往歴: 昭和61年3月, 心筋梗塞.

家族歴: 特記すべきことなし. 血族結婚なし.

現症: 右眼視力=0.01(0.8×-10.0D), 左眼視力=0.01(0.8×-9.0D○cyl-2.0D A90°)であった. 角膜周辺部と輪部結膜の表層に微細な結晶様沈着物が全周に認められた(図1). スペキュラーマイクロスコープにて, 結晶様沈着物は大小不同, 不定形で長径は約3~10 μ mであった(図2). 眼底(図3)には, 後極部を中心として全体にびまん性の網膜色素上皮萎縮が認められ, 後極部から赤道部にかけて約1乳頭径大の境界鮮明な斑状の網脈絡膜萎縮巣が散在していた. 後極部から血管アーケードにかけて, 主として網膜深層に, 大小不同, 白色から黄白色調の閃輝性小斑が散在していた. これらの中には互いに融合しているものも認められた. 網膜の所々に色素沈着が認められた. 乳頭および網膜血管は正常であった. 蛍光眼底写真(図

4)では, 網膜色素上皮萎縮による過蛍光がびまん性に認められ, この中に脈絡膜血管とくに脈絡膜毛細管の萎縮, 消失による充盈欠損を示す斑状の低蛍光の部分散在していた. 閃輝性小斑に一致する部位は過蛍光も低蛍光も示さなかった. 動的量的視野にて, 傍中心比較暗点と不規則な内部イソプターの沈下, マリオット盲点の軽度拡大を認めた. 色覚には中等度の青黄異常が認められた. 暗順応は中等度に障害され, ERG, EOGはsubnormalであった. 血液生化学検査では, オルニチンなどのアミノ酸, 脂質, その他異常値は認められなかった. 白血球中のアミノ酸も正常であった. 尿生化学検査でも, アミノ酸, 尿酸を含め, 異常値は認められなかった. また, 内科的にも全身的な異常は指摘されなかった.

組織所見: 角結膜の結晶様沈着物の本体を解明し網膜病変との関連を検討する目的で, 患者の同意を得て左眼の角膜輪部と輪部結膜表層の生検を施行し, 光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡による観察を行った. 光顕にて, 角膜上皮層内に細胞質がエオジンにわずかに染まり核が崩壊した変性細胞が認められた(図5). 角膜実質には異常は認められなかった. 結膜上皮層にも核が濃縮した同様の変性細胞が認められた(図6). ズダン III, von Kossa, PAS, アルシアン青, コンゴ赤染色を行ったが, いずれも陰性であった. 透過電顕でも, 結膜の上皮細胞層に変性した上皮細胞が認められた(図7). しかし, 光顕および電顕のいずれの標本にも結晶様沈着物に相当する物質は認められなかった. 末梢血白血球の透過電顕にて, リンパ球と好酸球の細胞質中にオスミウムに濃染する封入体を認めた(図8). この封入体は1つの細胞に1個から3個存在するものがあり, 球状, ラグビーボール状, あるいは不正形と様々で, 大きさは円形のもの0.27~1.1 μ m, 他は短径0.12~0.83 μ m, 長径0.48~1.3 μ mであった. このうちの大部分は, 円形あるいは長方形の切断面を呈する空隙を有していた. 限界膜を有するものはみられなかった.

III 考 按

角膜または網膜に結晶様沈着物が出現しクリスタリン網膜症と鑑別すべき疾患を表1にあげ, 本症例における鑑別点を示した. 角膜に結晶様沈着物が出現する

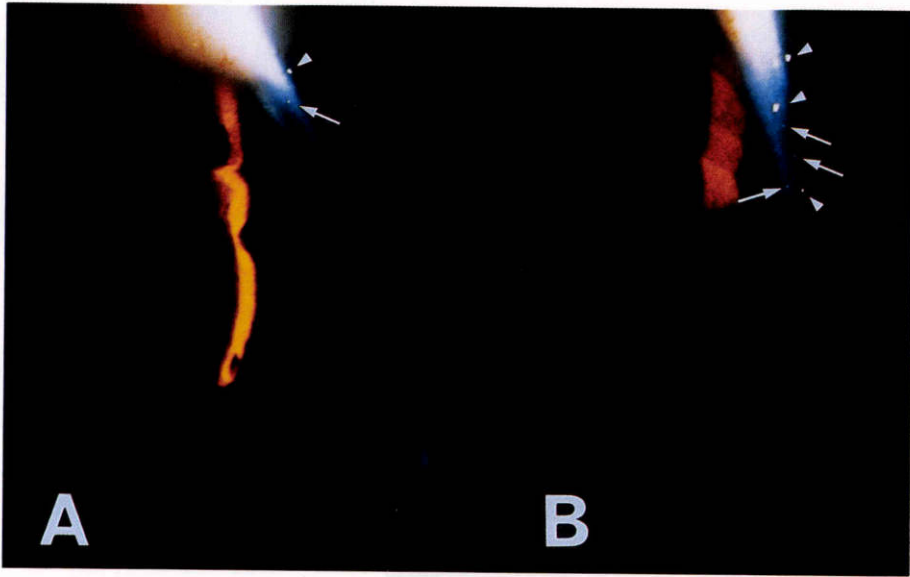


図1 角膜細隙灯顕微鏡写真 (A:スリット, B:やや幅広). 矢印(←)が結晶様沈着物, 矢尻(◄)は表面の反射である.

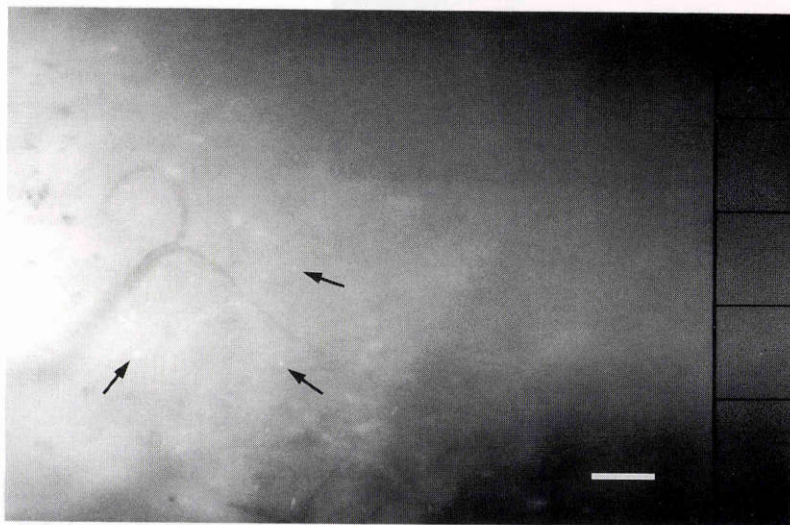


図2 スペキュラーマイクروسコープ(bar:50 μ m). 結晶様沈着物が多数認められる(矢印).

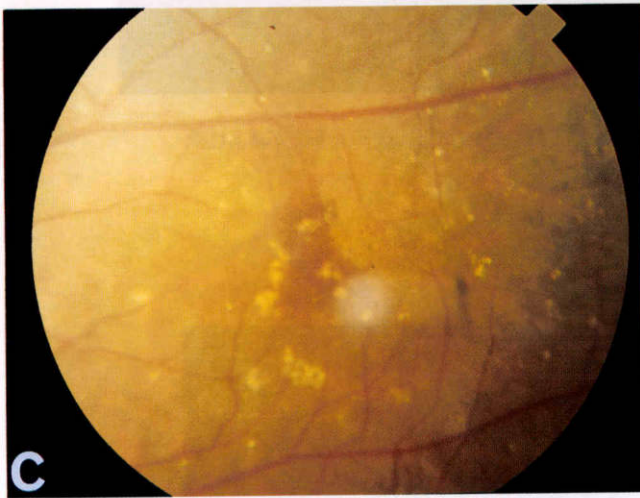
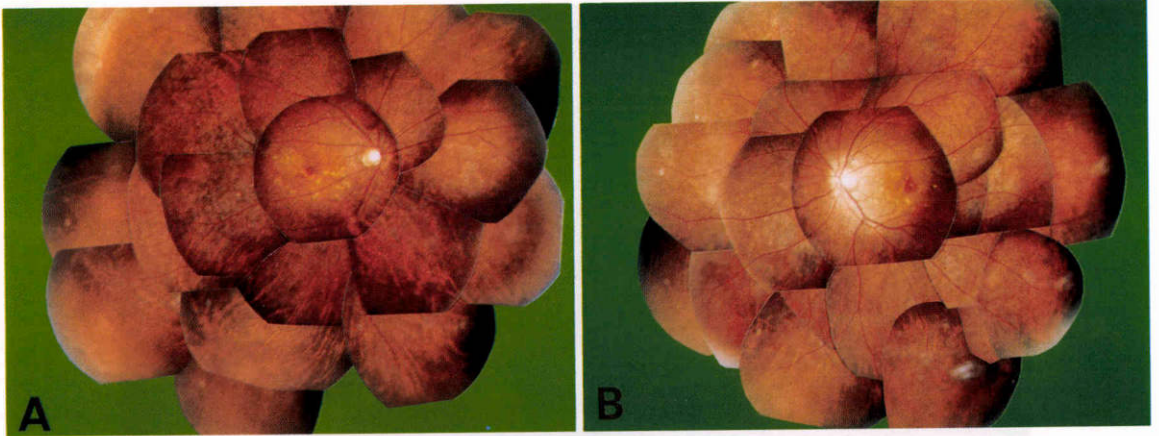


図3 カラー眼底写真(A:右眼, B:左眼, C:後極部拡大). 後極部に閃輝性小斑が散在している.

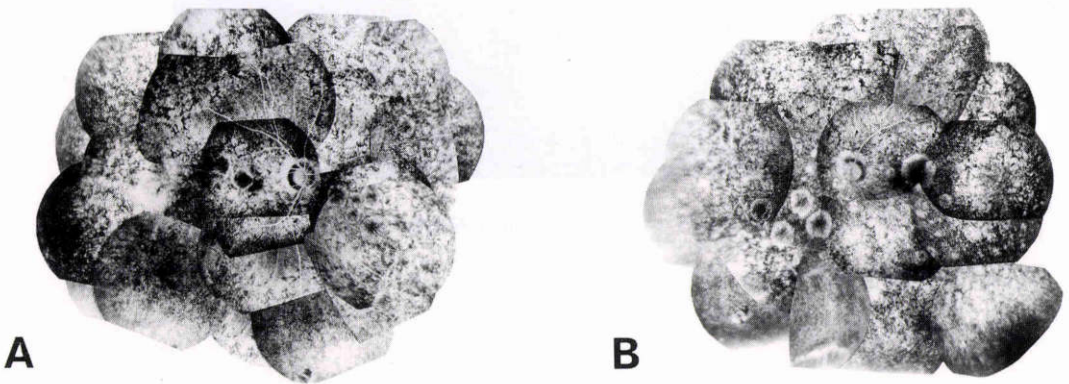


図4 蛍光眼底写真(A:右眼, B:左眼). 閃輝性小斑は過蛍光も低蛍光も示さない.

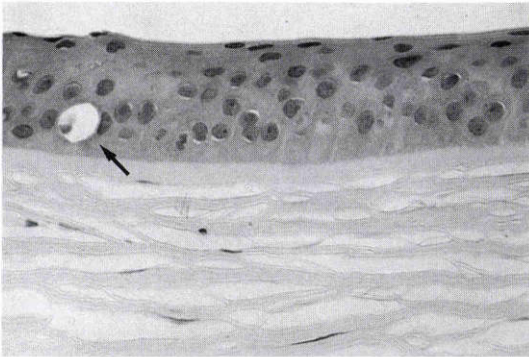


図5 角膜浅層の光学顕微鏡写真 (H.E.染色, ×100). 変性した上皮細胞が認められる (矢印).

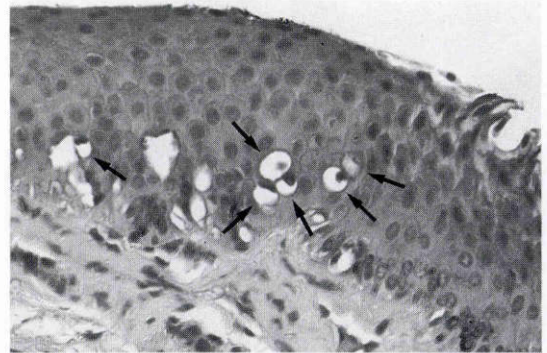


図6 結膜の光学顕微鏡写真 (von Kossa 染色, ×100). 変性した上皮細胞が多数認められる (矢印).

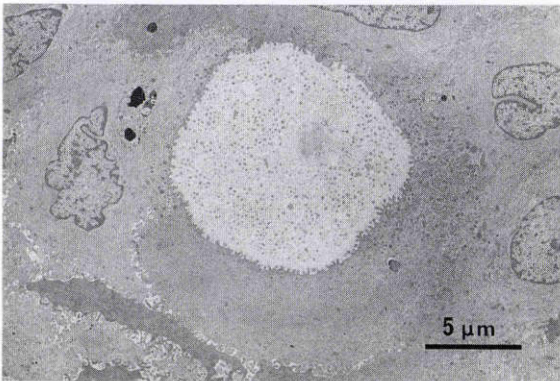


図7 結膜上皮層表層側の透過型電子顕微鏡写真. 変性した上皮細胞が認められる. ×4,200

成人型シスチノーシスは、臨床的に無症状で血液や尿の所見にも異常は認められないが、白血球中の遊離シスチン量が増加していることが証明されている。本症例では正常であった。また、成人型シスチノーシスに網膜症の報告はないため否定した。尿酸症も、本症例では尿中尿酸および血中カルシウムに異常がなく、網膜剥離など表1に示すような既往もないことから否定した。以上より、本症例をクリスタリン網膜症と診断した。

クリスタリン網膜症は、1937年の Bietti の報告¹⁾以来多数報告されており、本邦においても30例近くの報告²⁾⁻¹⁴⁾がある。本症には角膜に結晶様沈着物を伴うものと伴わないものがあり、1977年に Welch²⁾、1989年に Wilson ら¹⁵⁾が報告した日本人の症例は角膜の結晶様沈着物を伴っていたが、本邦では角膜結晶様沈着物を伴った症例の報告は現在までみられない。本症例は、国外から多数報告されているクリスタリン網膜症の角膜結晶様沈着物と同様の特徴をもつ角膜結晶様沈着物を伴っていた。

クリスタリン網膜症の網膜閃輝性小斑および角膜結晶様沈着物の本体ははまだ明らかにされておらず、本疾患の原因は不明である。角膜結晶様沈着物の組織学的検索は、過去に Bagolini ら¹⁶⁾、Welch²⁾、Wilson ら¹⁵⁾によって試みられているが、沈着物を同定できたものはない。Bagolini ら¹⁶⁾は、脂肪と蛋白に関する検索しか行えなかったが異常成分は認められず、角膜構造にも異常はなかったと述べている。また、Welch²⁾は、2症例の病理組織を観察した結果、1例では異常所見は認められず、もう1例においては、クリスタリン様物質は発見されなかったが、結膜の線維芽細胞内にオイルレッドO染色陽性物質、角結膜の線維芽細胞内と角膜上皮細胞内に透過電顕にて脂肪の性質を示す封入体

表1 鑑別診断

	シスチノーシス(成人型)	原発性尿酸症	続発性尿酸症
鑑別点	白血球中 遊離シスチン増加 (20~50倍)	尿中尿酸増加 低カルシウム血症	1) 網膜剥離の既往 2) メトキシフルレン 麻酔後 3) 糖尿病

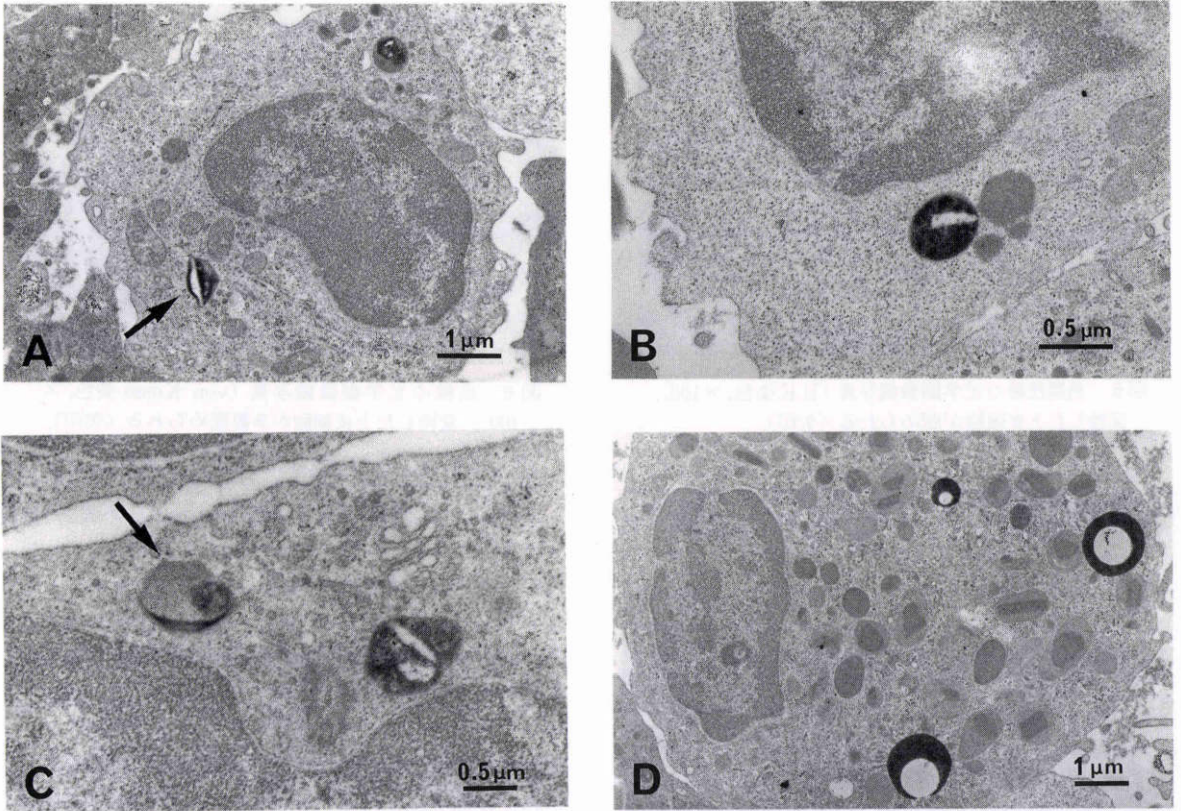


図8 末梢血白血球の透過型電子顕微鏡写真

A; リンパ球. 矢印の封入体は Wilson ら¹⁵⁾が報告したものと類似している. $\times 8,400$.
 B; リンパ球. 球状の封入体の典型的なもので, 内部に含まれる空隙の多くはこのよう
 な長方形か, 図 D のような正円形の切断面を呈していた. $\times 20,000$. C; リンパ球. 不
 正形のものはおスミウムへの染まり方や空隙の形が様々で, 矢印の封入体のように空
 隙を持たないものも認められる. $\times 14,000$. D; 好酸球中にも同様の封入体が認められ
 る. $\times 7,400$

を認めたと報告した. ところが, Wilson ら¹⁵⁾は, 先に Welch の示した²⁾標本の再検結果も含めて, クリスタリン網膜症患者 2 例の角結膜生検標本より角膜と結膜の線維芽細胞内, 一部は細胞外のマトリックスに, オスミウム濃染物質と粗い顆粒状物質から成る複合封入体および裂け目様の空隙を認め, 両者は隣接しているものもあったと発表した. 彼らはさらに, 本疾患患者 3 例中 3 例の末梢血リンパ球内にも同様の封入体と空隙を認めため, 本症を全身的な代謝異常に基づく疾患, とくに, この封入体が脂質を含んだ複合封入体に類似しているため, 脂質の代謝異常が関与しているのではないかと推定した. しかし, 彼らの症例を含め今まで報告されている症例のうちに全身的代謝異常を有するものはなく, 脂質をはじめいずれの検査データに

も一定した異常傾向は認められていない. 私たちの経験した症例も, 血液, 尿, その他全身的異常は発見されていない. 私たちも本症例に角結膜生検を行い, 光顕および透過電顕による観察を行ったが, 角膜, 結膜ともに変性した上皮細胞が少数認められた他に特記すべき所見はなく, 細隙灯顕微鏡およびスペキュラーマイクロスコープで認められる結晶様沈着物を同定することはできなかった. 末梢血白血球の透過電顕的検索ではリンパ球の細胞質中に異常物質が認められ, この中には Wilson ら¹⁵⁾が報告した封入体および裂隙と類似したものもあったが, 私たちはまた好酸球の細胞質中にも同様の封入体を認めた. しかし, 本症例の角結膜標本には同様の物質は含まれていなかった. 本症例の末梢血白血球中にみられた封入体は, 一般的に認め

られる lipid やいわゆる crystalline inclusions とは形態が異なることは明らかである。また、末梢白血球の細胞質内封入体は、高グロブリン血症や各種白血病で認められるものが多く、これらは限界膜で境された細管または杆状物の網目状構造、あるいは多数の細管の束が結晶状配列を示す、といった形態をとる。ある種の白血病では、空胞状封入体や限界膜をもたない無定形均質の封入体が見られるが、裂隙を持ったものはなく、またいずれも本症例の封入体に比して電子密度が低い。その他、脂質蓄積症の1つである Batten 病で見られる封入体は限界膜でかこまれた多層輪状構造あるいは小胞状の構造を示すし、新生児のムコ脂質症である inclusion cell disease で見られる封入体は空胞内に不規則な小円形物質を含むものである。封入体の形態のみに着目すると、本症例の電顕像と最も類似していると思われるのは異染性白質ジストロフィー症で認められる封入体である。しかし、これは神経細胞やグリア細胞、腎臓、脾臓などの細胞、および組織細胞にスルファチドが蓄積する疾患で、この封入体も多彩な形状を示すし空隙をもつものもあるが正円形やラグビーボール状のもののみは見られない。私たちが透過電顕像より計測した白血球中の封入体の大きさはスペキュラーマイクروسコープでとらえた角膜結晶様沈着物の大きさの約10分の1であり、この封入体が結晶様沈着物そのものとは考えにくい。このような封入体は他の全身疾患で認められるいずれの物質とも似ておらず、Wilson らの報告¹⁵⁾からもこれらはクリスタリン網膜症に特有なものと思われるため、その構成成分を知ることがクリスタリン網膜症の本態解明への近道となるであろうと考えている。

本論文の要旨は第54回日本中部眼科学会において報告した。細田 彰、光岡建之、進 輝子の諸氏の技術的援助に感謝いたします。

文 献

- 1) **Bietti G**: Ueber familiäres Vorkommen von "Retinitis punctata albescens" (verbunden mit "Dystrophia marginalis crystallinea corneae"), Glitzern des Glaskörpers und anderen degenerativen Augenveränderungen. *Klin Mbl Augenheilk* 99: 737-756, 1937.
- 2) **Welch RB**: Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy. *Crystalline retinopathy*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 75: 164-179, 1977.
- 3) **松尾治亘, 富樫茂登彦, 鈴木隆次郎**: 閃輝性小白斑を有する特異なる眼底の一症例. *臨眼* 26: 1395-1402, 1972.
- 4) **上野脩幸, 松尾信彦, 長谷川栄一, 他**: 新しい病型と考えられる Flecked Retina の2例. *臨眼* 30: 159-172, 1976.
- 5) **大久保彰, 森 林平, 高橋茂樹**: Flecked Retina と思われる1例. *眼紀* 31: 1536-1543, 1980.
- 6) **湯沢美都子, 松井瑞夫, 上野脩幸**: クリスタリン網膜症(結晶沈着網膜症)の1症例. *臨眼* 35: 847-854, 1981.
- 7) **藤原久子, 錦織敏治, 河野通久**: クリスタリン網膜症の2例. *臨眼* 36: 301-306, 1982.
- 8) **Yuzawa M, Mae Y, Matsui M**: Bietti's crystalline retinopathy. *Ophthalmic Pediatr Genet* 7: 9-20, 1986.
- 9) **Hayasaka S, Okuyama S**: Crystalline retinopathy. *Retina* 4: 177-181, 1984.
- 10) **加藤有紀子, 加藤昌久, 小暮美津子**: クリスタリン網膜症の1例. *眼臨* 76: 1000-1005, 1985.
- 11) **Yoshida A, Nara Y, Takahashi M**: Crystalline retinopathy. Evaluation of blood-retinal barrier by vitreous fluorophotometry. *Jpn J Ophthalmol* 29: 290-300, 1985.
- 12) **小沢勝子, 桑山正美, 古田節子**: クリスタリン網膜症の1例. *眼紀* 37: 713-721, 1986.
- 13) **矢ヶ崎克哉, 三宅養三**: クリスタリン網膜症. *日眼会誌* 90: 711-719, 1986.
- 14) **篠原康之, 浦口敬治, 皆良田研介**: クリスタリン網膜症の1例. *臨眼* 42: 469-472, 1988.
- 15) **Wilson DJ, Weleber RG, Klein ML, et al**: Bietti's crystalline dystrophy. A clinicopathologic correlative study. *Arch Ophthalmol* 107: 213-221, 1989.
- 16) **Bagolini B, Ioli-Spada G**: Bietti's tapetoretinal degeneration with marginal corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 65: 53-60, 1968.