

典型的な眼所見を示したシスチノーシスの症例

岡見 豊一¹⁾, 中嶋 元麿¹⁾, 東野 博彦²⁾, 青木 孝夫²⁾¹⁾関西医科大学眼科学教室, ²⁾同小児科学教室

要 約

シスチノーシスの眼所見には角膜, 結膜, ぶどう膜, 網膜色素上皮などのシスチン結晶の沈着が報告されている。我々は典型的な眼所見を示したシスチノーシスの症例を経験し, 7年間経過を観察した。角膜実質表層にびまん性に白色に輝く結晶が沈着していた。角膜への結晶沈着はしだいに増加し, 3時, 9時の輪部付近には特に多量となった。スペキュラマイクロスコープによる観察では, 主に角膜実質の浅層に針状の結晶がみられた。角膜内皮にも針状の結晶が見られ, その部分は細胞面積が拡大していた。虹彩表面, 網膜表面にも結晶が出現した。網膜には全体に微細な顆粒状の色素沈着と脱色素斑がみられ, 梨地状の粗造な外観を示した。シスチノーシスの患児は腎不全のため短命であるとされてきたが, 人工透析, 腎移植などの進歩のため生存期間が延びてきている。これとともに眼組織へのシスチン結晶の沈着も増加し, 視力障害が発生する可能性がある。(日眼会誌 96: 1341-1346, 1992)

キーワード: シスチノーシス, シスチン結晶, ファンコニ症候群, スペキュラマイクロスコープ, 網膜病変

Ocular Manifestations in a Case of Infantile Cystinosis

Toyokazu Okami¹⁾, Motomaro Nakajima¹⁾, Hirohiko Higashino²⁾
and Takao Aoki²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, ²⁾ Department of Pediatrics, Kansai Medical University

Abstract

A case of infantile cystinosis was reported. The diagnosis of cystinosis was made by the renal Fanconi syndrome and the ocular findings. The patient showed typical corneal and fundus changes associated with cystinosis. Corneal crystals and fundus pigmentary change were found early in life. The deposition of corneal crystals increased in the course of the disease, especially in the nasal and the temporal sides close to the limbus. By specular microscopy, the corneal crystals were needle-shaped and were larger and more numerous in the superficial layer of the stroma. The same shape of crystals were found in the corneal endothelium, and the size of endothelial cells was markedly increased. There were also small crystals on the surface of the iris. The entire fundus showed a mottled appearance characterized by mixture of fine granular pigmentation and depigmentation associated with patchy depigmentation in the periphery. On the anterior surface of the retina, a glistening crystal appeared. As the crystal deposition in ocular tissues increases, even after successful peritoneal dialysis, eventual impairment of visual function may be expected. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 1341-1346, 1992)

Key words: Cystinosis, Cystine crystals, Fanconi syndrome, Specular microscopy, Retinopathy

別刷請求先: 570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 岡見 豊一
(平成4年1月31日受付, 平成4年4月6日改訂受理)

Reprint requests to: Toyokazu Okami, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University,
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form April 6, 1992)

I 緒 言

ファンコニ症候群は尿管の障害による尿糖、尿蛋白、尿管管性アシドーシス、発育不良とビタミンD抵抗性くる病などがみられる代謝疾患である。ファンコニ症候群を来す疾患の一つに、シスチノーシスがある。シスチノーシスは常染色体劣性遺伝疾患で、ファンコニ症候群の全身所見に加えて、腎臓、結腸粘膜、骨髄、リンパ節、末梢白血球など全身にシスチン結晶の細胞内沈着が見られる¹⁾。シスチン結晶はライゾーム内に存在し²⁾、ライゾーム膜におけるシスチンの輸送機構に欠陥があるためと考えられている³⁾⁴⁾。眼所見としては角膜、結膜へのシスチン結晶の沈着や、網膜色素上皮の変性による色素沈着、脱色素斑がみられる²⁾。これらの所見がシスチノーシスの確定診断につながることもあり、先天性代謝異常をみたときに眼科領域で注目すべき所見である。我々は典型的な眼所見を示したシスチノーシスの症例を経験し、7年間経過を観察した。

II 症 例

年齢：1歳11か月(1982年7月22日生まれ)の男児。

初診：1984年7月。

主訴：小児科からの精査依頼。母親は生後5か月から羞明があるのに気づいている。

既往歴：妊娠29週、2,800gで出生。生後5か月から発育不良があり、7か月で他院小児科を受診、ファンコニ症候群と診断された。

家族歴：特記すべきものはなく、両親の家系にも血族結婚はない。

全身所見および経過：初診時の身長は70.6cm、体重は6.1kgで標準身長(85.3±2.7cm、平均値±標準偏差)、標準体重(11.96±1.32kg、平均値±標準偏差)と比較して発育障害があった。血液学的所見では、赤血球301万、ヘモグロビン7.2g/dlで貧血状態であった。生化学検査では血中尿素窒素(BUN)が52mg/dl、クレアチニン1.2mg/dlと高値を示し、腎障害がみられた。血液のpHは7.278、過剰塩基(base excess)は-10.3mM/lとアシドーシスの状態であった。尿所見は糖(-)、蛋白(+)、尿沈査には異常がなかった。尿中のβ₂ミクログロブリンは9,800μg/lと著明に増加しており、糸球体濾過値(GFR)は5.9ml/分と低値であった。1987年1月(4歳6か月)にはBUN 109

mg/dl、クレアチニン10.0mg/dlと腎不全が高度になったため、持続携帯式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)を開始し現在も続行している。

初診時眼所見：初診時の所見は、眼位は正位、前眼部は、結膜には異常はなかったが、角膜実質の浅層にびまん性に白色に輝く結晶が沈着していた(図1)。虹彩は正常で、水晶体、硝子体は透明であった。眼底では両眼とも視神経、網膜血管、後極部網膜には異常はなかったが、耳側周辺部網膜には脱色素斑と思われる白斑が散在していた。さきに述べた全身所見と角膜に結晶の沈着がみられたことより、シスチノーシスと診断した。

眼所見の経過：1989年(7歳)頃から角膜の結晶の沈着が増加し、3時、9時の輪部付近には特に多量となった。結晶の沈着部位は以前と同様に角膜実質の浅層で、ダイヤモンドダストをちりばめたようにきらきら輝いていた(図2)。またこの頃から虹彩表面にも結晶が出現した(図3)。1990年(8歳)頃から瞼結膜、球結膜下にも結晶がみられるようになり、結膜表面は微細な凹凸状であった。また角膜内皮も結晶が見られ、スペキュラマイクロスコープで観察すると結晶の形は針状であった。結晶の存在する角膜内皮細胞は細胞面積が著明に拡大していて、形も不規則な多角形であった(図4)。1991年(9歳)頃には角膜への結晶はさらに増加しており、角膜中央部では実質の比較的浅い部分に集中していたのに対し、3時、9時の輪部近くでは角膜全層に結晶がみられた。図5はほぼ中央部からやや鼻側角膜実質のスペキュラマイクロスコープ所見で、aは角膜表面から0.2mmで角膜実質の比較的浅い位置、bは同じく0.4mmと角膜実質の比較的深部の位置に焦点を合わせたものである。実質の浅い部分に結晶が多く、形態は針状で長さも長かった。一方、実質の深い部分では結晶の数も少なく、形態の短い針状~矩型状であった。結晶の長径は実質の浅い部分では65~90μm、深い部分では19~26μmであった。なお角膜上皮は正常で、フルオレセインにも染色されなかった。

眼底は、1987年(5歳)頃から、両眼とも網膜に微細な顆粒状の色素沈着と脱色素斑がみられ、梨地状の粗造な外観を示すようになってきた。耳側周辺部網膜の斑状の脱色素斑は初診時と同様であった。1991年(9歳)には左眼の網膜表面にきらきら輝く結晶が出現した(図6)。前房、水晶体、硝子体には結晶はみられ



図1 初診時角膜所見.
1歳11か月。角膜実質表層にびまん性に結晶が沈着していた。

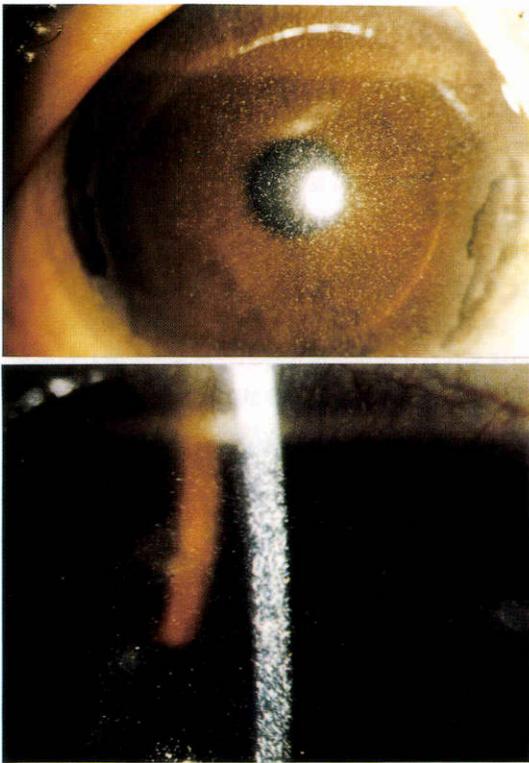


図2 7歳時の角膜所見.
角膜の結晶の沈着は増加し、3時、9時の輪部付近に多量となった。



図3 虹彩の細隙灯顕微鏡所見.
7歳時より虹彩表面に結晶が出現した(矢じり)。

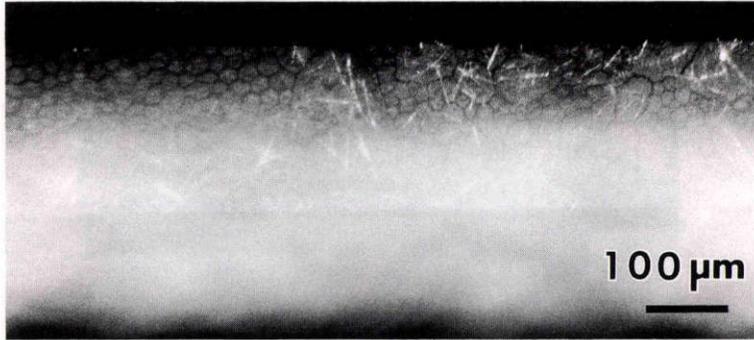


図4 角膜内皮細胞のスペキュラマイクロスコープ所見。
針状の結晶がみられ、結晶が存在する部位の内皮細胞は細胞面積が拡大していた(×110)。

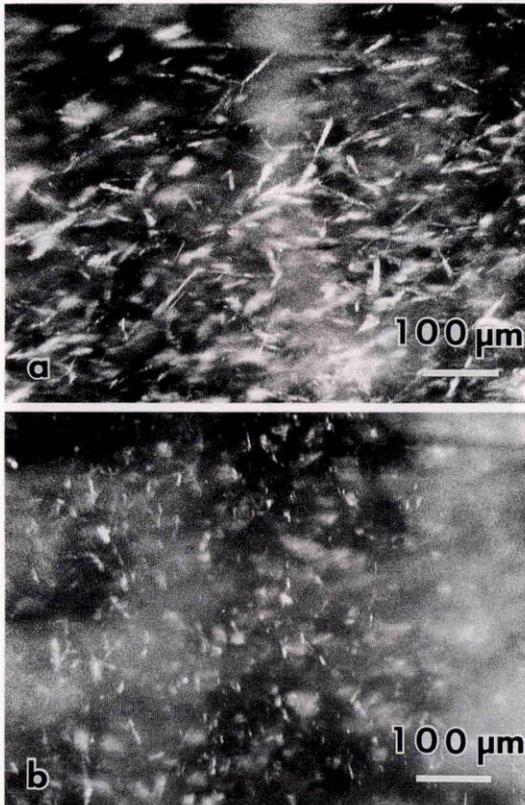


図5 角膜中央部実質のスペキュラマイクロスコープ所見。

a: 角膜表面から0.2 mmの角膜実質の比較的浅層に焦点を合わせたもの(×100)。b: 角膜表面から0.4 mmの角膜実質の比較的深層に焦点を合わせたもの(×100)。

なかった。

1991年9月(9歳)の視力は右、0.5(0.7×+0.75

D〇C-2.5D Ax170°), 左, 0.5(1.0×+1.5D〇C-2.25D Ax 5°)で, 色覚は石原式検査表(国際版)で両眼とも正常, 標準色覚検査表第2部, 後天異常用)で右眼は青黄異常, 左眼は青黄異常, 赤緑異常が検出された。

III 考 按

シスチノーシスは臨床的に3つのタイプに分類されている。①小児期に腎不全に陥り, 生命予後が不良で, 眼科的にも多彩な所見を示す腎病変型(小児型), ②腎病変型より年長で発症し, 腎障害が温和な中間型(思春期型), ③全身症状がなく, 角, 結膜への結晶沈着で偶然発見される良性型(成人型)の3型である²⁾。今回の症例は生後7か月で腎障害(ファンコニ症候群)を指摘され, 4歳から腎不全のため透析を要した腎病変型(小児型)であった。家族歴には血族結婚はなく, 問診で知り得た限りでは腎障害はみあたらなかった。

腎病変型のシスチノーシスは, 自覚症状に差明が強く, 結膜, 角膜, 強膜, 虹彩, 毛様体, 脈絡膜へシスチンの結晶が沈着している⁵⁾⁻¹⁶⁾。角膜の結晶沈着は85%の症例にみられ¹⁰⁾。結晶の主な沈着部位は角膜実質の浅層の角膜実質細胞内である¹²⁾¹⁶⁾⁻¹⁸⁾が, 角膜内皮細胞にも存在する¹⁶⁾¹⁸⁾。網膜には梨地状, ゴマ塩状と表現される細かい色素沈着と脱色素斑がみられる⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。網膜色素上皮の障害が強く, 網膜色素上皮の萎縮と増殖が混在しており, 黄白色の脱色素斑やこれを取り囲むような色素沈着がおもに周辺部網膜にみられる⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾。病理組織学的には網膜色素上皮細胞内にも結晶が沈着している¹²⁾。このような眼底変化は角膜の結晶沈着よりも早期に出現するので重要な所見である²⁾⁵⁾。しかし, 本邦では腎病変型のシスチノーシ

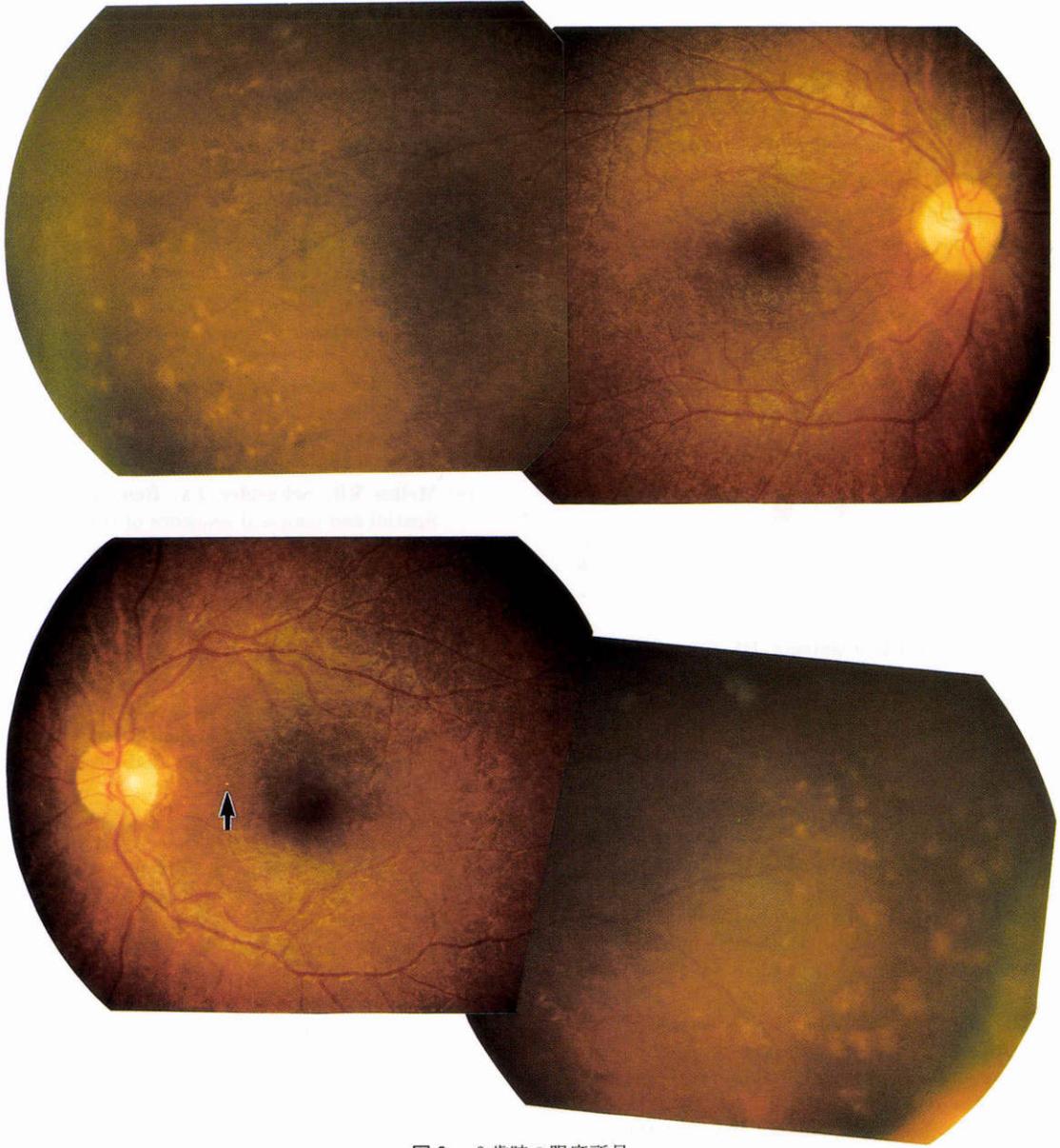


図 6 9 歳時の眼底所見.

上段：右眼，下段：左眼．網膜は粗造で耳側周辺部に脱色素斑が散在していた．左眼網膜表面に結晶が出現した（矢印）．

スの眼底病変の報告はみあたらない．今回の症例では角膜実質表層に結晶が存在し，次第に増加した．虹彩，網膜表面にも結晶が出現した．スペキュラマイクロスコープによる観察は結晶の形態，存在位置を知るのに有用であった．網膜は両眼とも全体に顆粒状の色素沈着と脱色素斑があり，耳側周辺部には斑状の脱色素斑がみられた．これらは腎病変型のシスチノーシスに典

型的な眼所見であった．

腎障害のシスチノーシスの患児は腎不全などの合併症のため短命であるとされてきたが，人工透析，腎移植などの進歩とともに生命予後は改善されつつある．しかし人工透析，腎移植が順調に終過しても，眼組織におけるシスチン結晶の沈着は増加する⁶⁾¹⁹⁾．視機能は初期には正常であることが多いが，結晶沈着の増加

とともに種々の眼合併症を起こして低下する⁶⁾。角膜の結晶が増加すると、羞明、眼痛による眼瞼けいれん⁶⁾、角膜内皮細胞の障害による実質性角膜浮腫²⁰⁾が発生する。治療としてはシステアミンの投与が有効であったというが²¹⁾、無効との意見もある²²⁾。羞明や眼痛の強い症例には角膜移植が必要となる²³⁾が、術後に再び角膜へ結晶が沈着するといわれ²⁴⁾、現在のところ確実な方法はない。また、虹彩に多量の結晶が沈着するために発生する続発閉塞隅角緑内障⁶⁾¹⁵⁾、網膜の障害による夜盲、後天色覚異常など⁶⁾が報告されており、充分注意して経過を観察する必要がある。

この論文の要旨は第263回大阪眼科集談会(平成2年9月)で岡見が口演した。稿を終えるにあたり、ご校閲いただきました関西医科大学眼科学教室の宇山昌延教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 松田 一郎: Fanconi 症候群 (Detoni-Debre-Fanconi syndrome). 大塚親哉, 早川 浩, 飯倉洋治 編: 図説臨床小児科講座, 第5巻, 東京, メジカルビュー社, 184—187, 1984.
- 2) Schneider JA, Schulman JD, Seegmiller JE: Cystinosis and the Fanconi syndrome, in Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease (4th ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1660—1682, 1978.
- 3) Gahl WA, Bashan N, Tietze F, et al: Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 217: 1263—1265, 1982.
- 4) Gahl WA, Tietze F, Bashan N, et al: Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leucocytes. *J Biol Chem* 257: 9570—9575, 1982.
- 5) Wong VG, Lietman PS, Seegmiller JE: Alternations of pigment epithelium in cystinosis. *Arch Ophthalmol* 77: 361—369, 1967.
- 6) Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, et al: Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 104: 706—711, 1986.
- 7) 宮下和子, 岩田玲子, 井筒初子: De Toni-Debré-Fanconi 症候群の眼症状. *眼臨* 47: 779—780, 1953.
- 8) 浦山 晃, 吉田冴子: シスチン症 (Fanconi 症候群)における眼所見. *臨眼* 14: 1361—1366, 1960.
- 9) 山田繁子, 武藤太郎, 尾上文栄: シスチン症 (D'ebre-de Toni-Fanconi Syndrome)の眼症状について. *眼科* 5: 735—738, 1964.
- 10) François J, Hanssens M, Coppieters R, et al: Cystinosis, A clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 73: 643—650, 1972.
- 11) Read J, Goldberg MF, Fishman G, et al: Nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol* 76: 791—796, 1973.
- 12) Sanderson PO, Kuwabara T, Stark WJ, et al: Cystinosis: A clinical, histopathologic, and ultrastructural study. *Arch Ophthalmol* 91: 270—274, 1974.
- 13) 中屋 博, 窪田叔子: シスチン症の1例. *眼紀* 32: 1784—1786, 1981.
- 14) Richard G, Kroll P: Netzhautveränderungen bei Zystinose. *Ophthalmologica* 186: 211—218, 1983.
- 15) Wan WL, Minckler DS, Rao NA: Pupillary-block glaucoma associated with childhood cystinosis. *Am J Ophthalmol* 101: 700—705, 1986.
- 16) Melles RB, Schneider JA, Rao NA, et al: Spatial and temporal sequence of corneal crystal deposition in nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol* 104: 598—604, 1987.
- 17) Kenyon KR, Sensenbrenner JA: Electron microscopy of cornea and conjunctiva in childhood cystinosis. *Am J Ophthalmol* 78: 68—76, 1974.
- 18) Dale RT, Rao GN, Aquavella JV, et al: Adolescent cystinosis: a clinical and specular microscopic study of an unusual sibship. *Br J Ophthalmol* 65: 828—832, 1981.
- 19) Yamamoto GK, Schulman JD, Schneider JA, et al: Long-term ocular changes in cystinosis: observations in renal transplant recipients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16: 21—25, 1979.
- 20) Katz B, Melles RB, Schneider JA, et al: Corneal thickness in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol* 73: 665—668, 1989.
- 21) Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, et al: Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 316: 775—779, 1987.
- 22) Cantani A, Giardini O, Cantani AC: Nephropathic cystinosis: Ineffectiveness of cysteamine therapy for ocular changes. *Am J Ophthalmol* 95: 713—714, 1983.
- 23) Kaiser-Kupfer MI, Datiles MB, Gahl WA: Corneal transplant in boy with nephropathic cystinosis. *Lancet* 1: 331, 1987.
- 24) Katz B, Melles RB, Schneider JA: Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis. *Am J Ophthalmol* 104: 190—191, 1987.