

家族性アミロイドーシスⅣ型に伴った 格子状角膜変性症Ⅱ型の1家系

浅岡 哲生¹⁾, 天野 史郎¹⁾, 砂田 芳秀²⁾, 澤 充³⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾東京大学医学部神経内科学教室, ³⁾日本大学医学部眼科学教室

要 約

格子状角膜変性症Ⅱ型は家族性アミロイドーシスⅣ型(FAP-Ⅳ型)にみられ, 1969年以来フィンランドで多数報告されているが, 本邦での報告は未だない。我々は, 格子状角膜変性症Ⅱ型の本邦初の1家系7症例を報告する。発端者は長野県出身の64歳男性で, 四肢の掻痒感, 口唇の動きの低下, 構語障害を主訴に, 当院神経内科を受診した。両側性Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ, Ⅻ脳神経麻痺, 末梢の振動覚低下からFAP-Ⅳ型が疑われ, 精査目的で当科を受診した。初診時, 両眼矯正視力1.2であり, 角膜実質には格子状変性を認めた。細く短い針状の変性は角膜全面にはほぼ均一に散在していた。角膜知覚は正常, 反復性上皮びらん所見や既往はなかった。同胞7名の診察では, 神経学的にFAP-Ⅳ型が疑われた6名に, 発端者と同所見の格子状角膜変性を認めた。遺伝形式は常染色体優性を示した。神経学的症状が未だ明らかには出現していない42歳同胞においても著明な格子状角膜変性を認めた。(日眼会誌 97:1332-1336, 1993)

キーワード: 格子状角膜変性症, 家族性アミロイドーシス, アミロイド, ゲルゾリン, Meretoja 症候群

Lattice Corneal Dystrophy Type II with Familial Amyloid Polyneuropathy Type IV

Tetsuo Asaoka¹⁾, Shiro Amano¹⁾, Yoshihide Sunada²⁾
and Mitsuru Sawa³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo

²⁾Department of Neurology, School of Medicine, University of Tokyo

³⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University

Abstract

Lattice corneal dystrophy type II associated with familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish type, FAP-IV) has not yet been reported in Japan. We report 7 cases in a Japanese family. The proband, a 64-year-old man, suffering from itching in his limbs, impaired lip movement, and dysarthria, consulted the Department of Neurology, University of Tokyo. Neurological examination revealed bilateral facial, glossopharyngeal, vagal, and hypoglossal nerve palsy, and impaired distal vibratory perception. His vision was 1.2 and he had fine lattice corneal dystrophy in both eyes. Short glassy lines were randomly scattered in the lattice dystrophy. Corneal sensation was normal and there was no evidence of recurrent corneal erosion. Immunohistological and biochemical studies confirmed the diagnosis of FAP-IV. Six siblings were neurologically suspected to be FAP-IV patients with

別刷請求先: 113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 浅岡 哲生
(平成5年3月31日受付, 平成5年5月25日改訂受理)

Reprint requests to: Tetsuo Asaoka, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received March 31, 1993 and accepted in revised form May 25, 1993)

similar lattice corneal dystrophy. The family pedigree suggested an autosomal dominant trait of inheritance. (J Jpan Ophthalmol Soc 97:1332-1336, 1993)

Key words: Lattice corneal dystrophy, Familial amyloid polyneuropathy, Amyloidosis, Gelsolin, Meretoja's syndrome

I 緒 言

格子状角膜変性症 II 型は、家族性アミロイドーシス IV 型（フィンランド型，FAP-IV 型）の一分症である。FAP-IV 型は他に、進行性の脳神経麻痺，自律神経失調を伴わない末梢の運動・知覚神経麻痺，皮膚の掻痒症や色素沈着を特徴とし，常染色体優性遺伝を示す全身型アミロイドーシスである。FAP-IV 型は 1969 年，Meretoja¹⁾により 3 家系 10 症例が初めて報告され，以後フィンランドで約 300 症例^{2)~4)}，オランダで 1 症例⁵⁾，デンマークで 1 家系 5 症例⁶⁾，アメリカ合衆国で 3 家系 3 症例^{7)~9)}が報告されているが，本邦では未だ報告がない。今回，我々は本邦初と考えられる FAP-IV 型の 1 家系 7 症例について，その格子状角膜変性症を中心に報告する。

II 症 例

発端者は長野県出身の 64 歳男性で，東京大学医学部附属病院神経内科において FAP-IV 型を疑われ，眼疾患の精査のため当科に紹介され，平成 3 年 5 月 31 日初診となった。現病歴として，30 歳頃からの四肢の掻痒感，60 歳以降進行性の口唇の動きの低下と構語障害を自覚しているが，眼科的訴えはなく，また 49 歳時の鼠径ヘルニア以外は特記すべき既往歴もなかった。

初診時，眼位・眼球運動・対光反射は正常で，視力は右 0.9 ($1.2 \times +0.75$ D)，左 0.6 ($1.2 \times +1.0$ D)，眼圧は左右とも 18 mmHg であった。両眼角膜実質中には著明な格子状変性を認めた。格子状変性は角膜前部実質から実質中層に，角膜中央から輪部まで広範囲にわたって，ほぼ均一に存在した。各混濁の方向はばらばらで，交叉，先端の分岐もみられた。格子状混濁自体は，透明性を有する硝子様線状物で，反帰光線法によりはじめて観察されるほどの微細なものであった。格子状混濁の間には，細かい点状の混濁が角膜のほぼ全面にわたって観察された（図 1）。また，上眼瞼皮膚の弛緩による睫毛内反が原因と思われる上皮びらんを両眼角膜の上方に，限局性にわずかに認めた。角膜知覚は正常，角膜厚（Mishima-Hedbys 法）は左右

とも 0.50 mm であった。両眼の初発白内障以外は，隅角，中間透光体，眼底に異常所見はみられなかった。神経学的には右側優位の両側性顔面神経麻痺を認め，

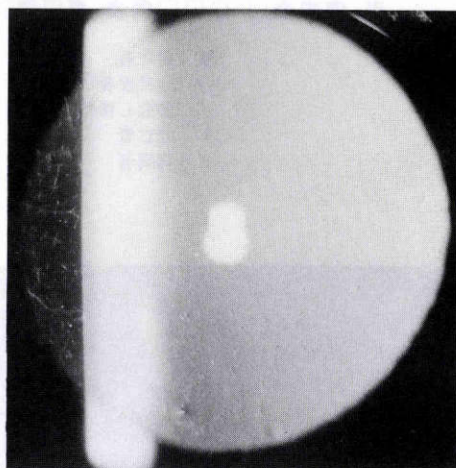


図 1 64 歳男性発端者の前眼部写真。
格子状角膜変性が広範囲にみられる（徹照法）。



図 2 64 歳男性発端者の顔面写真。
額，上眼瞼，口角部に皮膚弛緩がみられる。

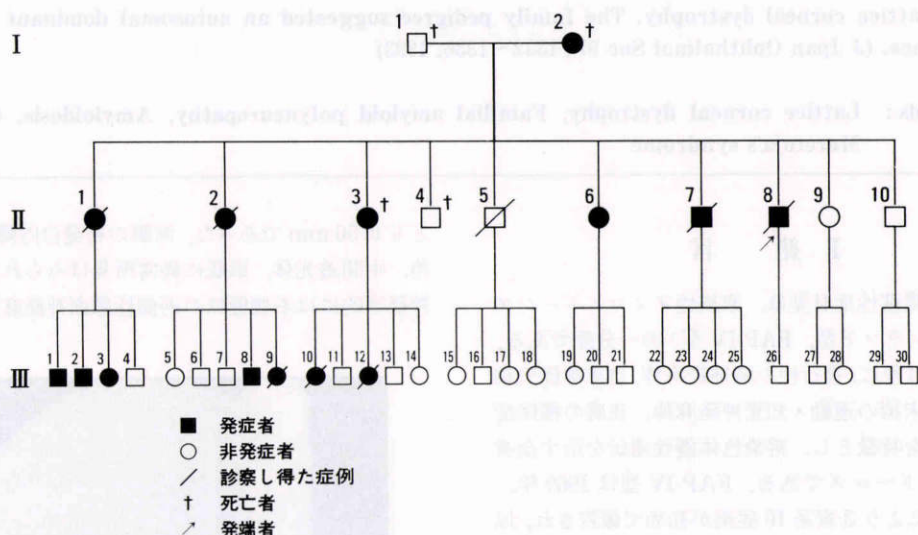


図3 家系図.

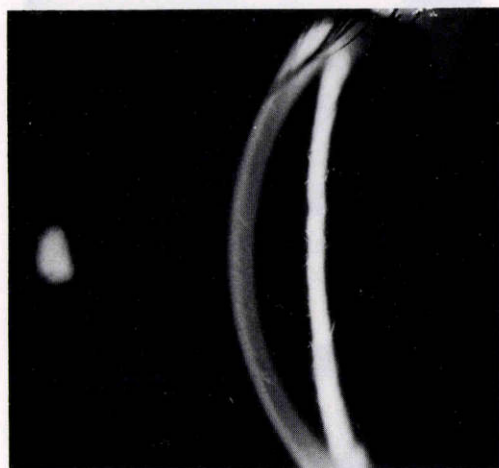


図4 52歳同胞発症者(家系図中のIII-10)の前眼部細隙灯写真.

表1 家族性アミロイドーシスIV型発症者の臨床所見

症 例	II-1	II-2	II-7	II-8	III-10	III-12	III-9
性 別	女	女	男	男	女	女	女
年 齢	80	78	66	64	52	47	42
格子状角膜変性	+	+	+	+	+	+	+
皮膚変化	+	+	+	+	+	+	-
脳神経麻痺							
V	+	+	-	-	-	-	+
VII	+	+	+	+	+	+	+
IX, X	+	+	+	+	-	-	-
XII	+	+	+	+	+	+	-
知覚障害							
触痛覚	+	+	+	-	-	-	-
振動覚	+	+	+	+	+	-	-
体置覚	+	+	-	-	-	-	-

脚注 各症例の記号は図3の家系図と一致している.

そのため額, 上眼瞼, 口角部に著明な皮膚弛緩が起こっていた(図2). その他, 舌咽, 迷走, 舌下神経麻痺, 末梢の振動覚低下などが確認されたが, 自律神経障害は認められなかった.

四肢の伸側を中心に小丘疹化あるいは苔癬化を伴う茶褐色の色素沈着を認めた.

一般血液検査には異常を認めなかったが, 尿検査では軽度の蛋白尿がみられた.

発端者の同胞7名に診察を実施し得た. 本症を含む家系図を図3に示す. いずれの同胞も眼科的主訴はな

かったが, このうち顔面皮膚弛緩, 構語障害, 嚥下困難などの症状があって神経学的にFAP-IV型が疑われた6名全員に, 発端者と同所見の格子状角膜変性を認めた(図4). また80歳と78歳の女性同胞に白内障, 66歳の男性同胞の眼底にドローゼンが観察された以外, 6名とも前眼部, 中間透光体, 眼底にその他の眼科的異常所見はみられなかった. 神経学的に異常のない72歳の男性同胞には, 眼科的にも異常所見はなかった. 家族歴から遺伝形式は常染色体優性と考えられる. 本家系においてみられた臨床所見を表1に示す.

III 考 按

本家系は、中年期以降徐々に進行する脳神経障害、格子状角膜変性、皮膚色素沈着などの症状と遺伝形式が常染色体優性を示すことから、臨床的にFAP-IV型であることが疑われた。近年の免疫組織学的、生化学的研究により、FAP-IV型で組織に沈着するアミロイドはアクチン調節蛋白質の一種であるゲルゾリンの断片であることが判明した¹⁰⁾¹¹⁾。さらに、FAP-IV型患者ではゲルゾリンの187番目のアミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに変異するアミノ酸置換があり¹²⁾¹³⁾、それに対応してゲルゾリンcDNAのcodon 187の第1塩基がグアニンからアデニンに置換されている遺伝子変異が同定された^{14)~16)}。砂田¹⁷⁾は本家系に関して免疫組織学的、生化学的解析を行い、発症者7名全員に上記の遺伝子変異と異型ゲルゾリン断片の組織沈着を検出し、本家系がFAP-IV型であることを証明した。

FAP-IV型は、1969年フィンランドのMeretoja¹⁾により3家系10症例が初めて報告されて以来、フィンランド南東部に集中して約300症例が報告されている^{2)~4)}。フィンランド以外では、オランダで1家系1症例⁵⁾、デンマークで1家系5症例⁶⁾、アメリカで3家系3症例^{7)~9)}が報告されている。このうち、アメリカの1家系はスコティッシュアイルランド系、1家系はアイルランド系、もう1家系は母方がフレンチカナディアン系、父方がアイルランド系であることが判明している。また、デンマークの1家系は少なくともフィンランド系ではないことがわかっている。オランダの1症例の祖先は不明である。今回我々が報告した、本邦初のFAP-IV型の、長野県の1家系にはフィンランド、アイルランドなど外国人の血縁はなく、全く別個に発生したと考えられる。

格子状角膜変性症は、古典的なBiber-Haab-Dimmer型(I型)とMeretoja型(II型)¹⁸⁾¹⁹⁾、さらに樋田²⁰⁾²¹⁾が新しいタイプとして報告したIII型の3つのタイプに分けられる。このうち、FAP-IV型で現れる格子状角膜変性症はII型である。

Meretoja¹³⁾は格子状角膜変性症II型について、8本から20本のやや太めの格子状混濁が輪部から角膜中央へ、分岐を繰り返しながらのびていて、角膜神経に形状が似ている、格子状混濁間には点状混濁などはほとんど存在しないと報告している。さらにPurcell⁸⁾も同様に報告している。今回の症例では、格子状混濁は

前部実質から実質中層に、中央から輪部まで角膜全体に均一に散在し、放射状配列を呈してはいなかった。各混濁は分岐、交叉のある針状のもので、混濁の間には、微細な点状混濁が広い範囲で観察された。これらの所見はMeretoja¹⁾の報告とは若干異なっており、同じII型の格子状角膜変性症でもその形態にはある程度幅があると考えられた。

現在まで、II型では反復性上皮びらんや虹彩炎の併発も報告されているが¹⁾⁵⁾、今回の全症例の角膜上皮には反復性上皮びらんの所見はなく、疼痛・羞明など上皮びらんと示唆する既往もなかった。格子状変性により視力低下を来した例の報告もある。しかし、発端者は矯正視力は両眼とも1.2で視力低下は来していない。同胞例の視力測定は行っていないが、視力低下を訴える者はなかった。また、角膜知覚が低下する例も報告されているが¹⁾⁵⁾、発端者の角膜知覚は正常であった。

今回の家系内での発症者は、調査時42~80歳にわたっていたが、格子状混濁の程度に差はほとんどないことから、変性は既に完成期にあったと考えられる。未発症の若年の同胞については未調査のため、格子状変性の発症時期や進行の仕方は不明である。しかし、脳神経麻痺、末梢知覚神経麻痺が著明であった他の発症者に比較して、神経学的検査にてわずかに認められる程度の三叉神経、顔面神経麻痺しかなかった42歳の最年少の女性同胞においても、格子状角膜変性が明瞭に観察されたのは興味深い。これは細隙灯顕微鏡による格子状角膜変性症有無の検査がFAP-IV型の早期スクリーニングに有用であることを示唆していると考えられた。

文 献

- 1) Meretoja J: Familial systemic amyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms; a previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1: 314-324, 1969.
- 2) Meretoja J, Teppo L: Histopathological findings of familial amyloidosis with cranial neuropathy as principal manifestation. *Acta Path Microbiol Scand* 79: 432-440, 1971.
- 3) Meretoja J: Comparative histopathological and clinical findings in eyes with lattice corneal dystrophy of two different types. *Ophthalmologica* 165: 15-37, 1972.
- 4) Meretoja J: Genetic aspects of familial

- amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet* 4: 173—185, 1973.
- 5) **Winkelman JE, Delleman JW, Ansink BJ**: Ein hereditäres Syndrom, bestehend aus peripherer Polyneuropathie, Hautveränderungen und gittriger Dystrophie der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 159: 618—623, 1971.
 - 6) **Boysen G, Galassi G, Kamieniecka Z, Schlaeger J, Trojaborg W**: Familial amyloidosis with cranial neuropathy and corneal lattice dystrophy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 42: 1020—1030, 1979.
 - 7) **Sack GH Jr, Dumars KW, Gummerson KS, Law A, McKusick VA**: Three forms of dominant amyloid neuropathy. *Johns Hopkins Med J* 149: 239—247, 1981.
 - 8) **Purcell JJ Jr, Rodrigues M, Chisti MI, Riner RN, Dooley JM**: Lattice corneal dystrophy associated with familial systemic amyloidosis (Meretoja's syndrome). *Ophthalmology* 90: 1512—1517, 1983.
 - 9) **Darras BT, Lester SA, Mora JS, Bodziner RA, Munsat TL**: Familial amyloidosis with cranial neuropathy and corneal lattice dystrophy. *Neurology* 36: 432—435, 1986.
 - 10) **Maury CPJ, Alli K, Baumann M**: Finnish hereditary amyloidosis. Amino acid sequence homology between the amyloid fibril protein and human plasma gelsolin. *FEBS Lett* 260: 85—87, 1990.
 - 11) **Haltia M, Prelli F, Ghiso J, Kiuru S, Somer H, Palo J, et al**: Amyloid protein in familial amyloidosis (Finnish type) is homologous to gelsolin, an actin-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 167: 927—932, 1990.
 - 12) **Maury CPJ**: Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish). Relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochem Biophys Acta* 1096: 84—86, 1990.
 - 13) **Ghiso J, Haltia M, Prelli F, Novello J, Frangione B**: Gelsolin variant (Asn-187) in familial amyloidosis, Finnish type. *Biochem J* 272: 827—830, 1990.
 - 14) **Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, Chapelle A**: Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett* 276: 75—77, 1990.
 - 15) **Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, Koivunen O, Ghiso J, Prelli F, et al**: Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med* 172: 1865—1867, 1990.
 - 16) **Hiltunen T, Kiuru S, Hongell V, Heliö T, Palo J, Peltonen L**: Finnish type of familial amyloidosis: Cosegregation of Asp187Asn mutation of gelsolin with the disease in three large families. *Am J Hum Genet* 49: 522—528, 1991.
 - 17) **Sunada Y, Shimizu T, Nakase H, Ohta S, Asaoka T, Amano S, et al**: Inherited Amyloid Polyneuropathy Type IV (Gelsolin Variant) in a Japanese Family. *Ann Neurol* 33: 57—62, 1993.
 - 18) **Klintworth GK**: Lattice corneal dystrophy. An inherited variety of amyloidosis restricted to the cornea. *Am J Pathol* 50: 371—399, 1967.
 - 19) **Klintworth GK**: The cornea-structure and macromolecules in health and disease. *Am J Pathol* 89: 719—808, 1977.
 - 20) **Hida T, Tsubota K, Kigasawa K, Murata H, Ogata T, Akiya S**: Clinical features of a newly recognized type of lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 104: 241—248, 1987.
 - 21) **Hida T, Proia AD, Kigasawa K, Sanfilippo FP, Burchette JL Jr, Akiya S, et al**: Histopathologic and immunochemical features of lattice corneal dystrophy type III. *Am J Ophthalmol* 104: 249—254, 1987.