# 若年型シスチン症と思われる1例

中野 秀樹[1)]，山倉 右子[2)]，青柳 一正[3)]
[1)]筑波大学臨床医学系眼科，[2)]茨城県西総合病院眼科，[3)]筑波大学臨床医学系腎臓内科

要 約

30歳女性の慢性糸球体性腎炎患者の角結膜に特異な結晶状沈着物を認めた．スペキュラーマイクロスコピーでは角膜実質に限局した針状または方形結晶が，また結膜の組織学的検査では6角形または方形の複屈折を示す結晶が認められた．結晶組織のアミノ酸分析の結果はシスチンのみ（8.6～11.0 nmol/ml）が検出されシスチン症と診断された．患者はシスチン症特有の型ではないが腎症を合併し，一方発育障害はなく3つの表現型の中では若年型に分類出来る．（日眼会誌 97：538—543，1993）

キーワード：シスチン症，若年型，慢性糸球体腎炎，高速液体クロマトグラフィー，スペキュラーマイクロスコピー

# A Presumed Case of "Adolescent" Cystinosis

**Hideki Nakano[1)], Yuko Yamakura[2)] and Kazumasa Aoyagi[3)]**
[1)]*Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba*
[2)]*Eye Clinic, Kensei General Hospital*
[3)]*Department of Renal Medicine, Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba*

**Abstract**

**A 30-year-old female patient was presumed to have adolescent cystinosis because of the onset of glomerular nephritis in her twenties, and the absence of retardation of somatic growth, rickets, or retinopathy. Specular microscopy revealed fine needle-shaped and/or rectangular crystals in the corneal stroma. The crystals were birefringent hexagonal and/or rectangular in the conjunctival tissue. The cystine contents of conjunctival biopsies in the patient were 8.6～11.0 nmol/ml (assayed by high performance liquid chromatography). (J Jpn Ophthalmol Soc 97 : 538—543, 1993)**

**Key words: Cystinosis, Adolescent, Chronic glomerular nephritis, High performance liquid chromatography, Specular microscopy**

## I 緒 言

シスチン症は常染色体劣性遺伝型式を示すまれなアミノ酸代謝異常で，シスチンの結晶が眼を含む全身の組織に沈着する．とりわけ角結膜への沈着は直接観察可能で，しかも特異的である事から重要な診断上の所見となる．

シスチン症には3つの表現型がある事が報告されている．即ち古典的で予後不良の幼児型（Fanconi症候群）[1)]，生命予後の良い成人型[2)]ならびに上記2型の中間型とも言える若年型（思春期型）[3)]である．

今までの報告の中で幼児型に比べて若年型，成人型

別刷請求先：305 つくば市天王台1－1－1 筑波大学臨床医学系眼科 中野 秀樹
（平成4年7月20日受付，平成4年9月30日改訂受理）
Reprint requests to: Hideki Nakano, M.D. Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba. 1-1-1 Tennodai, Tsukuba 305, Japan
(Received August 20, 1992 and accepted in revised form September 30, 1992)

についての記載は著しく少なく[2)~6)]，我が国では亀山ら[7)]，浅井ら[8)]の成人型についての2症例が報告されているに過ぎない．今回著者らは，偶然の機会から若年型シスチン症の恐らく本邦において最初と思われる患者を発見し，スペキュラーマイクロスコピー，組織学的ならびに生化学的検査を行った結果シスチン症と診断されたので報告する．

## II 症　例

患者：30歳，女性．

初診：1991年10月25日．

主訴：両眼の羞明．

現病歴：慢性糸球体腎炎で通院中の茨城県西総合病院内科主治医に，1991年10月1日左球結膜下出血を指摘され眼科受診した結果，両眼角膜に異常な沈着物のある事を発見され，精査のために筑波大学眼科を紹介された．羞明は10代半ば頃より自覚していたが余り著しくはなく，問診により判明した．

既往歴：11歳の時に蛋白尿を指摘され，20歳時に腎生検を行った結果IgA腎症と診断された．症状は比較的軽度で食事療法を主体とした治療が行われていたが，1991年5月第1子を出産後ステロイド内服が開始された．

家族歴：血族結婚は否定された．同胞は28歳妹1名のみで，眼科的検査の結果，角膜，中間透光体，眼底に異常を認めなかった．また，65歳父とその同胞4名ならびに63歳母と同胞4名に眼の異常を訴える者はいない．

眼科的所見：視力右1.2（矯正不能），左1.2（矯正不能）．眼位，眼球運動は正常．スリットランプでは両眼角膜全面に散布するように灰白色で光沢のある細かい結晶状沈着物が実質内に多数観察された（図1）．同様の沈着物は瞼結膜にも認められ，結膜は軽度に充血していた．スペキュラーマイクロスコープ[9)]で詳細に観察すると，この角膜沈着物は針状または方形を呈し実質層に限局して存在しており，上皮細胞ならびに内皮細胞に異常は認められなかった（図2）．中間透光体ならびに双眼倒像検眼鏡を用いての周辺部網膜を含めた眼底検査では異常所見は認められなかった．角膜知覚は25 mm（圧迫値8.37 g/mm$^3$）（左眼中央）で軽度に低下していた．

臨床検査所見：身長151 cm，体重48 kg．血圧は110/80 mmHg．血液一般は正常範囲．血液化学で異常値を示したものは総コレステロール332 mg/dlとトリグリセリド169 mg/dlで，クレアチニンは1.0 mg/dl，尿素窒素は13.1 mg/dlと正常範囲であった．免疫学的検査ではIgMのみが473 mg/dlと上昇していた．尿検査における異常所見は蛋白3.5 g/day，クレアチニン34.2 mg/dl，蓚酸2 mg/dayであった．またクレアチニンクリアランスは66.1 ml/minと低下していた．

本患者における角結膜の特徴ある肉眼的，顕微鏡的所見と腎症の合併によりシスチン症が強く疑われたため，確定診断を得ることを目的として検査を進めた．

まず患者からインフォームドコンセントを得た上で結膜生検を行い，標本の組織学的検査とアミノ酸分析を施行した．

生検結膜の組織学的所見：右眼に塩酸オキシブプロカイン（ベノキシール®）点眼麻酔後，上耳側球結膜をピンセットで挙上し，その小片を剪刀で切除した．直ちに無染色圧挫標本を作成し位相差顕微鏡で観察した結果，複屈折性を示す6角形または方形結晶が多数認められた（図3）．また，無水アルコール固定後HE染色を行った標本でも6角形の結晶が観察された（図4）．

生検結膜のアミノ酸分析所見：右眼の上鼻側球結膜から2個の標本を採取し，直ちに無水エタノール中に入れた．検査方法[10)]はエタノール中の組織を取り出し0.1 N塩酸をそれぞれ0.5 ml加え約14時間室温で放置し，2つの標本（標本A，B）を高速液体クロマトグラフィーで分析した．残った2つの標本は，更に約10時間室温で放置した後に同様にして分析した．その結果，標本Aではシスチンが14時間後11.0 nmol/ml，24時間後10.4 nmol/ml，また標本Bではそれぞれ9.2 nmol/ml，8.6 nmol/ml検出された．今回はアミノ酸41種類を分析したが，シスチン以外の成分は全て測定感度以下であった．

血漿中ならびに尿中アミノ酸分析所見：血漿中アミノ酸で異常値を示したものはアスパラギン酸10.8 nmol/ml（正常値3.9~6.7），グルタミン酸65.3 nmol/ml（正常値14~59），オルニチン176.5 nmol/ml（正常値40~100），リジン276.4 nmol/ml（正常値150~260）でシスチンは35.7 nmol（正常値37~63）でむしろ低値を示した．一方，尿中アミノ酸で異常値を示したものはグルタミン酸160.3 nmol/day（正常値10~50）のみで，シスチンは87.6 nmol/day（正常値20~200）でやはり正常範囲内であった．

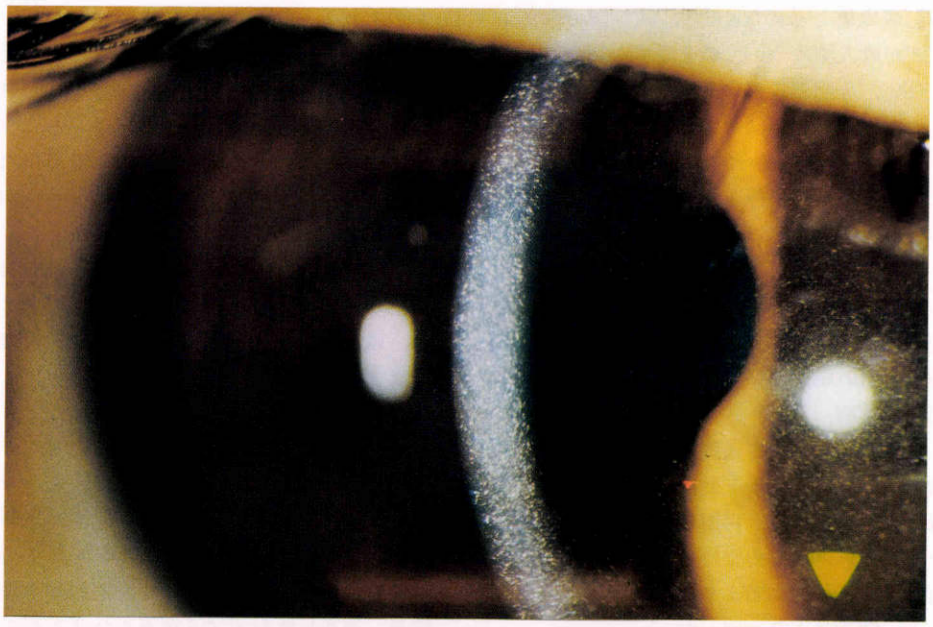

図1 右眼角膜の細隙灯顕微鏡写真.

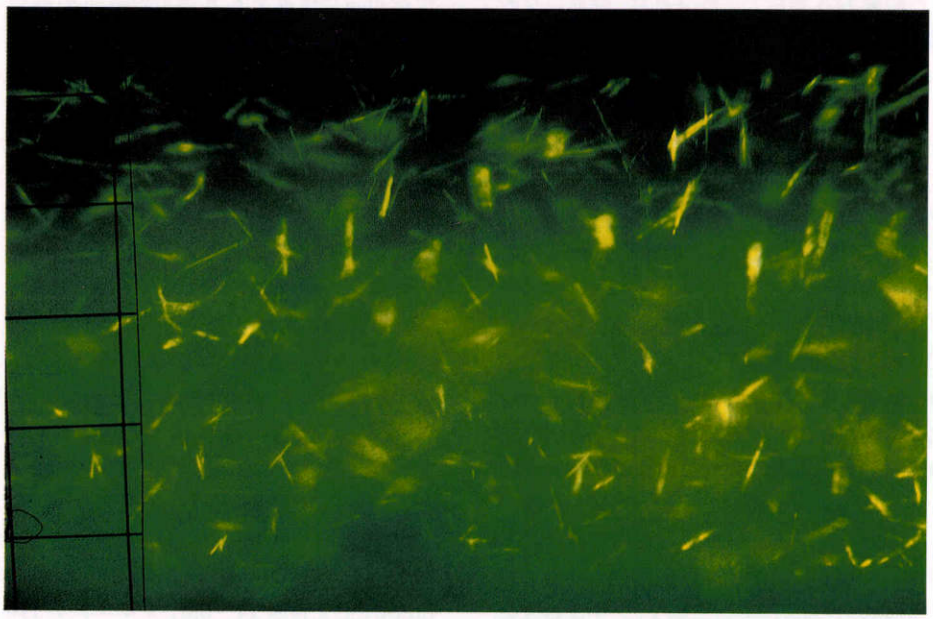

図2 角膜実質のスペキュラーマイクロスコピー. 右端目盛は 100 $\mu$m.

## III 考 按

今回の症例では球結膜下出血という偶発症のために眼科医の診察を受け角膜沈着を発見され精査を行った結果シスチン症である事が判明した. 幼児期に発症し, くる病, 皮膚の脱色素, 発育障害, 腎障害などの全身症状を呈し致死的な幼児型は小児科医が発見し眼症状の検査を眼科医に依頼するのが普通である. しかし10代以降に発症する若年型では全身症状が軽く, 一方, 成人型では全身症状を全く欠くため, 眼科医による通

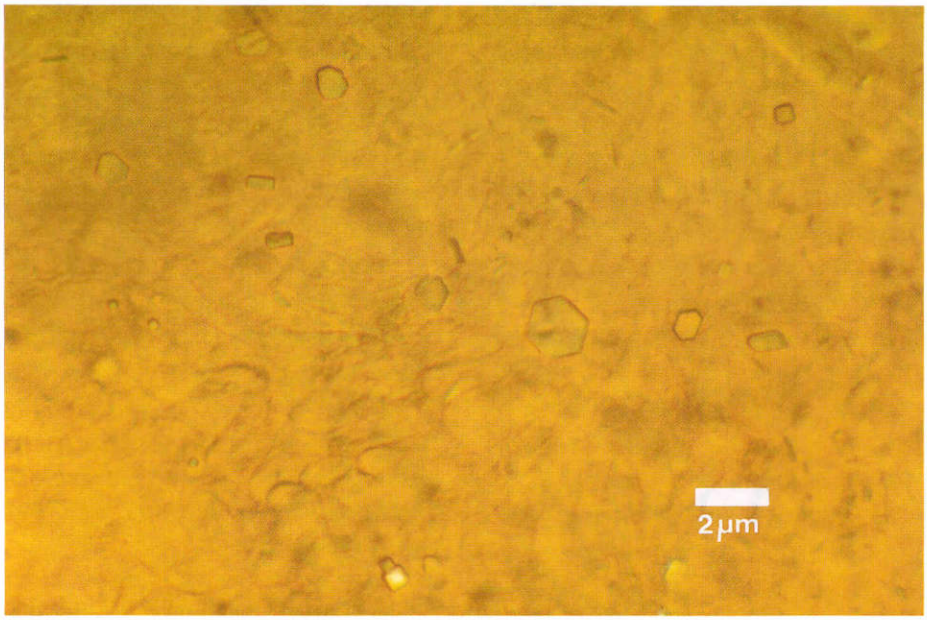


図3　生検結膜の無染色圧挫標本の位相差顕微鏡写真．×500

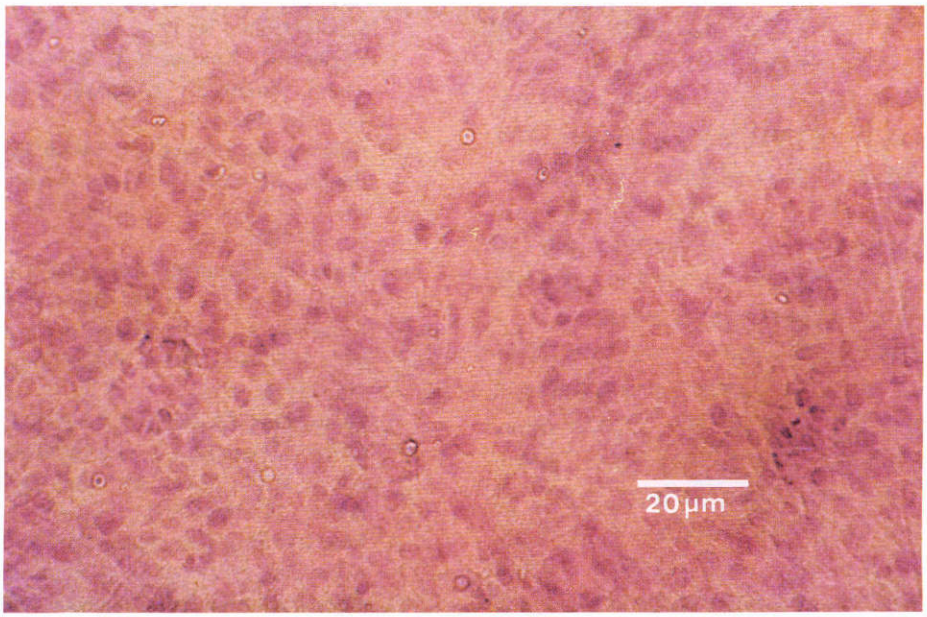


図4　生検結膜の無水アルコール固定 HE 染色標本．×80

常の検査が発見の切っ掛けになったとの報告が多い[2)6)~8)]．本症例でも腎症は早くから指摘されてはいたが，眼科検査が発見の端緒となった．

シスチンの結晶は複屈折性を示すのが特徴[2)5)11)12)]であり，スペキュラーマイクロスコピーを行うと針状もしくは方形の結晶が角膜実質内に認められる[6)8)]．同様の所見は今回の症例でも認められた．一方，結膜の組織学的検査では結晶は6角形もしくは方形の形態[2)5)~8)11)12)]を呈し位相差顕微鏡で観察する事により複屈折性が強調される．著者らの症例でも全く同じ所

見が認められた．これら結晶の形態学的特徴と患者結膜のアミノ酸分析によりシスチンのみが検出された結果を総合すると，沈着物がシスチンである事に異論はないであろう．

成人に本疾患と類似した光輝性の角膜沈着を生じる多発性骨髄腫[12]の場合，沈着物は上皮ならびに実質層にみられ，実質層に限局した今回の症例と異なる．また結晶形態も6角形もしくは方形で類似性があるが，シスチンの特徴である複屈折性がないのが鑑別すべき点である．なお，今回の検査では多発性骨髄腫は否定された．

今回の症例の特徴である角結膜組織へのシスチン結晶の沈着，羞明，10代に発症した慢性糸球体腎炎，正常の身体発育などはGoldmanら[3]の分類に従えば，くる病の発生を除いて若年型シスチン症のそれに一致する．しかし，くる病の合併は必ずしも多くはないとの報告[5][6]もみられる．またGoldmanら[3]によれば，若年型腎症は幼児型と同じく糸球体と尿細管の双方が障害され，組織学的にはnephronのswan-neck様変化が特徴である．一方Spearら[4]，Zimmermanら[5]の症例では慢性糸球体腎炎が見られ，糸球体臓側上皮中に多核細胞の出現する事を特徴としてあげている．我々の症例では糸球体の障害が主体であり，どちらかと言えばZimmermanらの報告例と類似点を有するが，腎生検を含めて今後さらに検討し明らかにしたい．

結膜組織からの抽出物より検出されたシスチンは8.6～11.0 nmol/mlであった．今回は標本の重量を測定出来なかったため採取量から推定すると，従来の報告[7][10][13][14]と大きなへだたりのない値と思われる．

汎アミノ酸尿は幼児型シスチン症では必発し，Fanconi patternと呼ばれている．同じ所見は若年型[3]や成人型[7]でも報告されているが，成人型ではFanconi patternを示さないとの報告[2][8][15]の方が多い．我々の症例においてもグルタミン酸のみが増加しており，汎アミノ酸尿は成人型と同様若年型においても必須の所見ではないのかも知れない．一方，血漿中アミノ酸についてはシスチン症に特有の所見は見られないようであるが，亀山ら[7]，原田ら[16]はグルタミン酸の上昇を報告している．本症例でもアスパラギン酸，オルニチン，リジンと共にグルタミン酸が軽度に上昇していたが，これらのアミノ酸は食物摂取に影響されやすくシスチン症との関係は明らかでない．

若年型の生命予後は幼児型ほど悪くはないといわれている．しかし，腎機能の低下により透析または腎移植を必要としたとの報告[5][6]もみられる．本症例の場合，約19年の腎病歴がありながら腎機能低下が緩徐に進行している事が救いであるが，さらに長期的な観察が肝要と思われる．また，今回の症例は遺伝関係が明らかでないものの，若年型が常染色体劣性遺伝とされている事から患者の子孫に対する検査にも留意すべきであろう．

シスチン症はまれな疾患であり，本邦における眼症状の報告は20例に満たない．また，著者らの知る限りでは今回の症例が本邦での最初の若年型シスチン症と思われる報告である．

結膜組織の標本作成に尽力された筑波大学附属病院検査科病理の鈴木　悦，中村靖司両氏ならびに結膜のアミノ酸分析を行っていただいた（株）SRLの佐藤春彦氏に感謝します．また，本論文をご校閲下さいました本村幸子教授に御礼を申し上げます．

## 文　献

1) **Bickel H, Smallwood WC, Smellie JM, Barr HS, Astley R, Doughas AA,** et al: Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism (Lignac-Fanconi disease). Acta Paediat (Suppl 90) 42: 1—237, 1952.
2) **Cogan DG, Kuwabara T, Kinoshita J, Shechan L, Marola L:** Cystinosis in adult. JAMA 164: 394—396, 1957.
3) **Goldman H, Scriber CR, Aaron K, Delvin E, Canlas Z:** Adolescent cystinosis: Comparisons with infantile and adult forms. Pediatrics 47: 979—988, 1971.
4) **Spear GS, Slusser RJ, Schulman Alexander F:** Polykaryocytosis of the visceral glomerular epithelium in cystinosis with description of an unusual clinical variant. Johns Hopkins Med J 129: 83—99, 1971.
5) **Zimmerman TJ, Hodd CI, Gasset AR:** "Adorescent" Cystinosis: a case presentation and review of the recent literature. Arch Ophthalmol 92: 265—268, 1974.
6) **Dale RT, Rao GN, Aquavella JV, Metz HS:** Adorescent cystinosis: a clinical and specular microscpic study of an unusual sibship. Br J Ophthalmol 65: 828—832, 1981.
7) **亀山和子, 神力　忍, 内田幸男**：シスチン症成人例の角結膜所見．眼科　16: 687—691, 1974.
8) **浅井義一, 樋口祥一, 宮崎茂雄, 井街　譲**：Benign cystinosisの1症例．眼科　32: 676—679, 1981.
9) **中野秀樹**：角膜上皮のスペキュラーマイクロスコピー．日眼会誌　93: 775—780, 1989.
10) **Schulman JD, Wong VG, Bradley KH, Seeg-**

**miller JE:** A simple technique for the biochemical diagnosis of cystinosis. J Pediat 76: 289—292, 1970.

11) **Sanderson PO, Kuwabara T, Stark WJ, Wong VG, Collins EM:** Cystinosis: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study. Arch Ophthalmol 91: 270—274, 1974.

12) **Spencer WH:** Ophthalmic Pathology (3rd ed), Cystinosis. WB Saunders Co, 367—369, Philadelphia, 1985.

13) **Wong VG, Schulman JD, Seegmiller JE:** Conjunctival biopsy for the biochemical diagnosis of cystinosis. Am J Ophthalmol 70: 278—281, 1970.

14) **中屋　博, 窪田淑子**：シスチン症の1例. 眼紀 32: 1784—1786, 1981.

15) **Brubaker RF, Wong VG, Schulman JD, Seegmiller JE, Kuwabara T:** Benign cystinosis: The clinical, biochemical and morphologic findings in a family with two affected siblings. Am J Med 49: 546—550, 1970.

16) **原田敬志, 原田景子, 後藤　修, 粟屋　忍, 杉山成二**：シスチン症と眼症状. 眼臨　77: 910—916, 1983.