

# Schnyder's corneal dystrophyを伴った

## 家族性高コレステロール血症の1例

金沢大学医学部第二内科 梶波康二◇ 稲津明広 若杉隆伸  
小泉順二 馬淵 宏 竹田亮祐

**概要** 角膜にコレステロール結晶の沈着するまれな遺伝性疾患であるSchnyder's corneal dystrophyを伴った家族性高コレステロール血症 (FH) の1例を経験した。症例は41才男性で父に高コレステロール血症と角膜混濁を認める。患者は小学校時代より両角膜の混濁に気付くも放置。10年来虚血性心疾患にて加療中、昭和60年FHと診断されたが61年心精査のため入院となった。手背・アキレス腱に黄色腫を認めた。両角膜では表層部に針状結晶が集簇し、また混濁は中央部に強く、Schnyder角膜変性症と診断された。本例ではHDL/LCAT系は正常だったが、角膜のコレステロール沈着と全身性脂質代謝異常 (FH) との関連において、そのメカニズムは不明であった。  
〔日内会誌 77:1017~1020, 1988〕

### 結 言

高脂血症は動脈硬化性病変の促進因子として重要である。また、皮膚および腱の黄色腫や若年性角膜輪などを伴うことが知られている。一方、Tangier病など角膜混濁の合併を特徴とする疾患では、その全身性脂質代謝異常との関係に興味を持たれている<sup>1)</sup>。今回われわれは、針状のコレステロール結晶が蓄積することで角膜混濁をきたすSchnyder's corneal dystrophy (Schnyder角膜変性症) を伴った家族性高コレステロール血症 (FH) の1例を経験したので両者の関連について若干の考察を加えて報告する。

### 症 例

患者は41才の男性で無職。主訴は前胸部痛および角膜混濁。既往歴に特記すべきものなし。家族歴 (図1) として父に同様の角膜混濁と高コレステロール血症を認める。現病歴としては、昭和50年胸痛を訴えS病院受診し狭心症と診断されるも放置していた。60年9月激しい前胸部痛にて同院入院し、急性心筋梗塞と診断され加療を受けた。この時高コレステロール血症を指摘され金沢大学

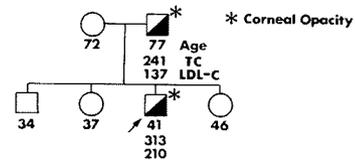


図1. 家系図

第二内科へ紹介された。家族歴を有する原発性高コレステロール血症、手背およびアキレス腱の腱黄色腫からヘテロFHと診断され以後外来通院していた。61年5月29日前胸部痛のため精査目的にて当科入院となった。なお角膜に関しては、小学校時代より白濁気味であり徐々にそれが増悪することに気付いていたというのが放置していた。

**入院時現症：** 身長171cm、体重65kg。手背 (図2) およびアキレス腱部に黄色腫を認める。角膜混濁は中心部に強く、角膜輪を伴っている (図3)。細隙灯による観察 (図4) では、混濁は中心部に強く、それは角膜表層に網目状に集簇した針状結晶からなっており、また角膜全体にびまん性のくもり (clouding) を認める。視力は右指数弁、左

〔昭和61年9月7日、第132回北陸地方会推薦〕

A case of familial hypercholesterolemia associated with Schnyder's corneal dystrophy

Kouji KAJINAMI, Akihiro INAZU, Takano WAKASUGI, Junji KOIZUMI, Hiroshi MABUCHI and Ryoyu TAKEDA, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

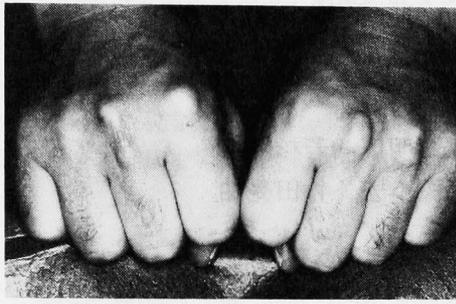


図2. 手背腱黄色腫

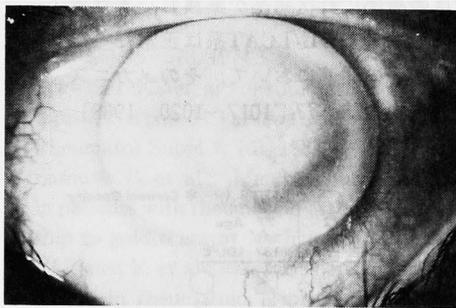


図3. 角膜混濁の肉眼所見

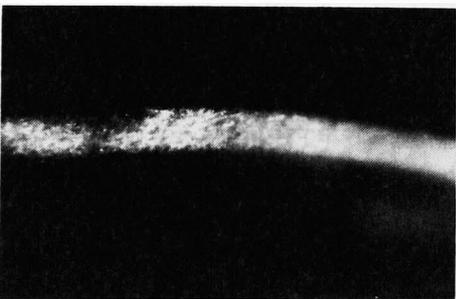


図4. 角膜表層部の細隙灯所見

0.04(矯正不能)。1度の口蓋扁桃腫大を両側に認めるが色調は正常である。甲状腺腫は触知せず、胸腹部には異常所見を認めない。血圧124/74 mmHg, 脈拍72/分整。血管雑音は聴取されず、四肢の動脈拍動も触知良好である。

臨床検査成績：胸部X線像上心胸郭比は0.52と軽度の心拡大を認めた。心電図は完全右脚ブロックを示したが、トレッドミルによる負荷試験および負荷心筋スキャンは陰性であった。また選

表1. 入院時一般検査成績

Urinalysis		Electrolytes and Enzymes	
pH	6	Na	140 mEq/l
Sugar	(-)	K	3.6 mEq/l
Protein	(-)	Cl	108 mEq/l
Sediment	n p	Ca	4.6 mEq/l
Feces		P	3.3 mg/dl
Occ. bl	(-)	Mg	2.1 mg/dl
Blood		BUN	15 mg/dl
RBC	504 × 10 <sup>4</sup> /cmm	UA	5.5 mg/dl
Hb	14.7 g/dl	Cr	1.0 mg/dl
Ht	44.6 %	TP	6.5 g/dl
WBC	3600 /cmm	Alb	67.4 %
Band	8 %	α <sub>1</sub>	2.1 %
Seg	50 %	α <sub>2</sub>	7.3 %
Eosino	2 %	β	7.7 %
Baso	2 %	γ	15.5 %
Lymph	24 %	ZTT	7.1
Mono	14 %	TTT	0.6
Plts	26.4 × 10 <sup>4</sup> /cmm	T.Bil	0.64 mg/dl
Fbg	157 mg/dl	D	0.09
Serum		I	0.55
ESR	4mm (1h)	ALP	128 IU/l
	13mm (2h)	γ-GTP	15 IU/l
CRP	<0.3 mg/dl	GOT	14 IU/l
ASLO	<120 TU	GPT	12 IU/l
ASK	×320	CPK	36 IU/l
IgG	1311 mg/dl	LDH	206 IU/l
IgA	246 mg/dl	LAP	49 IU/l
IgM	61 mg/dl	ALD	3.2 IU/l
C3c	50 mg/dl	AMY	202 IU/l
C4	15 mg/dl	Renal Function	
		PSP	37%(15 min)
		GFR	131 ml/min

表2. 初診時検査成績(脂質関係)

Hormone	Lipids and Apoproteins		
	CHOL	TG	PL
T3	93.7 ng/dl		
T4	8.1 μg/dl	Whole serum	313 120 261 mg/dl
TSH	<2 μU/ml	VLDL	16 47 10
GH	<1.25 ng/ml	IDL	10 11 9
Cortisol	10.8 μg/dl	LDL	210 34 103
ACTH	<20 pg/ml	HDL	46 5 126
PRA	2.95 ng/ml/h	FFA	0.39 mEq/l
PAC	110.9 pg/ml	Apo AI	163 mg/dl (95~183)
U-17OHCs	4.1~10.7 mg/D	AII	46 (20~40)
U-17KS	4.9~5.5 mg/D	B	205 (45~125)
75gOGTT: normal pattern		CII	5.4 (1.1~5.0)
Rapid ACTH test: normal response		CIII	13.0 (4.0~14.0)
		E	5.2 (2.2~6.4)
		LCAT	87.9 U (67.3~108.2)

択的冠動脈造影を施行したが、左右冠動脈とも有意な狭窄を認めなかった。軟線撮影によるアキレ

ス腱厚は、右15mm左17mmと著明な肥厚を認め、入院時一般検査所見では特に異常を認めず(表1), 甲状腺を始め内分泌学的な異常も認められなかった(表2)。当科初診時の血清脂質(表2)では、*low density lipoprotein* (LDL) コレステロール血症とアポタンパクBの高値を認める以外、*high density lipoprotein*(HDL)コレステロールなどの他のリポタンパク・アポタンパク値は正常であった。*lecithin : cholesterol acyltransferase* (LCAT) 活性の低下は認められなかった。またアポAIの等電点電気泳動を行ないHDLを構成するアポタンパクを検討したが異常アポAIは認められなかった。

### 考 案

Van Went<sup>2)</sup>およびSchnyder<sup>3)</sup>は、常染色体優性遺伝を示すまれな角膜変性症を報告した。本症では角膜中央の表層部に針状結晶の沈着を認め、今日これはSchnyder角膜変性症と呼ばれている。同様の角膜混濁を来す疾患としては痛風やシステン症といった代謝性疾患がある<sup>4)</sup>が、本例では検査結果よりこれらは否定された。またBietti病といった他の角膜変性症も考えられる<sup>4)</sup>が、細隙灯による角膜所見から可能性は極めて低いと思われた。家族性低HDL血症<sup>5)</sup>、Tangier病<sup>6)</sup>、魚眼症<sup>7)</sup>、LCAT欠損症<sup>8)</sup>といった原発性の脂質代謝異常症においても角膜混濁が生ずることが知られている。しかし本例の脂質およびそれに関連した検査結果は、これらの疾患には該当しなかった。またTangier病の角膜混濁は角膜実質全層にわたりしかも辺縁に強い<sup>9)</sup>とされているなど、これらの疾患に伴う角膜混濁と本例の混濁とはその細隙灯所見において異なっていた。さらに本例では父にも同様の角膜混濁を認める(図1)ことから、Schnyder角膜変性症と診断された。

本症における針状の角膜沈着物、電顕による検索によってコレステロール結晶であることが明らかになっている<sup>10)11)</sup>。また本症は高脂血症をよく合併することが古くから記載されている。そのような場合、本例でも見られたようなびまん性のくもり(*clouding*)を伴うことがあり、それは非結

晶性のコレステロールや中性脂肪から成ることがわかっている<sup>12)</sup>。また正脂血症であっても眼瞼黄色腫を伴っていた例も報告されている<sup>13)</sup>。このような事実から、本症の成因として全身性の脂質代謝異常との関連が検討されてきた<sup>10)14)15)</sup>。Sysi<sup>16)</sup>は本症の女性に対して低コレステロール食を指導し、血清総コレステロールを437mg/dlから243mg/dlまで低下させることで角膜混濁の改善した例を報告した。この例では食事内容の悪化に伴ったコレステロール値の再上昇によって混濁が再燃し、全身性の脂質異常によって角膜病変が修飾されることを示した。しかし高脂血症と角膜混濁とは同一家系内においても必ずしも同時には発症せず、両者が共通の遺伝的異常により生ずる可能性は低いと考えられてきた。Bron<sup>12)</sup>は多数例および文献の考察から、本症は角膜局所の代謝異常によるものであって、全身性の脂質代謝異常がそれを修飾するのであろうと推定している。しかし彼らも述べているように、現在までの報告例において脂質代謝に関連した検討は不十分であり、必ずしもこの推論が妥当とは言い切れない。先に述べた角膜混濁を伴う全身性の脂質代謝異常症(Tangier病他)では、HDL/LCAT系の異常により組織からの脂質の再動員が障害され、角膜混濁を生ずると考えられている<sup>9)</sup>。今後本例においてもさらなる検討を要すると思われる。

本例における高コレステロール血症は馬淵<sup>17)</sup>の診断基準からヘテロFHと考えられる。FHは

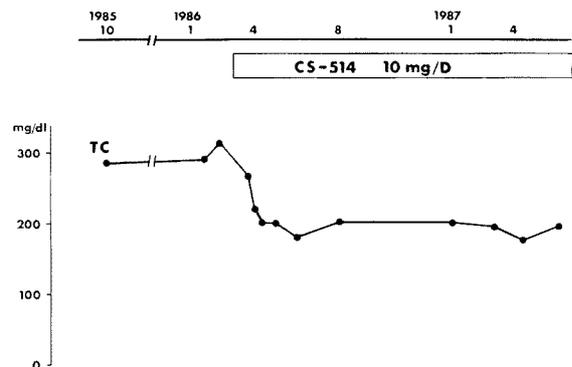


図5. 臨床経過

LDL受容体の先天異常により生ずる高LDL血症がその本態であり、臨床上早発性冠動脈硬化症、臃黄色腫などを特徴とする。またFHは常染色体性優性遺伝を示す疾患であり、その遺伝子頻度は約1/500と非常に高率である<sup>18)</sup>。FHの眼科的合併症としては若年性角膜輪がよく知られている<sup>19)</sup>が、その程度はコレステロール値よりも年令の要素に強く左右されるという<sup>19)</sup>。Schnyder角膜変性症としての過去の報告例の中にはFHが強く疑われる家系も認められており<sup>12)15)</sup>、FHの眼科的合併症として今後この角膜変性症を考慮する必要があると思われる。

現在本例は、コレステロール生合成の律速酵素であるHMGCo-A還元酵素の阻害薬CS-514（三共<sup>20)</sup>にて加療中である。その結果、図5に示したように血清総コレステロールは300mg/dlから200mg/dlまで著明に低下し、これに伴いLDLコレステロール・アポタンパクBも正常化した。しかしこのような脂質の改善にもかかわらず、角膜混濁および黄色腫の変化は今のところ認められていない。今後さらに経過観察をしていく予定である。

われわれの調べ得た限りでは、本邦において今までにSchnyder角膜変性症の報告はなく、本例が最初の報告例であると思われた。

**結語：** 角膜にコレステロール結晶の沈着するまれな遺伝性疾患であるSchnyder角膜変性症と、全身性のLDL受容体異常により高LDL血症が発症するfamilial hypercholesterolemiaの合併例を報告し、両者の関連について若干の考察を加えた。

**謝辞** 本症例につき眼科的に御検索頂いた金沢大学眼科浅井博士に感謝致します。

## 文 献

- Herbert PN, et al: Familial lipoprotein deficiency: Abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, and Tangier disease. Stanbury JB, et al, ed, The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th edition, McGraw-Hill Inc, New York, 1983, p589.
- Vent JM, van Wibaut F: Een zeldzame Erfelijke Hoornvliesandoening. Ned T Geneesk 68: 2996, 1924.
- Schnyder F: Mitteilung über einen neuen Typus von familiärer Hornhauterkrankung. Schw med Wschr 10: 559, 1929.
- Bron AJ, Tripathi RC: Corneal Disorders. Goldberg MF ed, Genetic and Metabolic Eye Disease, Little, Brown and Company Inc, Boston, 1974, p295.
- Schaefer EJ, et al: Plasma apolipoprotein A-I absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease. Arteriosclerosis 2: 16, 1982.
- Fredrickson DS, et al: Tangier disease. Ann Intern Med 55: 1016, 1961.
- Carlson LA, Philipson B: Fish-eye disease. A new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. Lancet II: 921, 1979.
- Norum KR, Gjone E: Familial plasma lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. Biochemical study of a new inborn error of metabolism. Scand J Clin Lab Invest 20: 231, 1967.
- Winder AF, Borysiewicz LK: Corneal opacification and familial disorders affecting plasma high-density lipoprotein. Birth Defects 18: 433, 1982.
- Bonnet P, et al: Cristaux de cholestérine au centre de la cornée avec gérontoxon. Bull Soc Ophthal France 3: 225, 1934.
- Delleman JW, Winkelman JE: Degeneration corneae crystallinea hereditaria. Ophthalmologica (Basel) 155: 409, 1968.
- Bron AJ, et al: Hereditary crystalline stromal dystrophy of Schnyder. Brit J Ophthal 56: 383, 1972.
- Fry WE, Pickett WE: Crystalline dystrophy of the cornea. Trans Amer Ophthal Soc 48: 220, 1950.
- Kaden R, Feurle G: Schnydersche Hornhautdystrophie und Hyperlipidämie. Albr v Graefes Arch Ophthal 198: 129, 1976.
- Lisch W, et al: Schnyder's dystrophy progression and metabolism. Ophthalmic Paediatr Genet 7: 45, 1985.
- Sysi R: Xanthoma corneae as hereditary dystrophy. Brit J Ophthal 34: 369, 1950.
- 馬淵 宏, 他: 日本人の家族性高コレステロール血症の診断基準について. 日老医誌 14: 475, 1977.
- Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. Stanbury JB, et al, ed, The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th edition, McGraw-Hill Inc, New York, 1983, p672.
- Winder AF: Relationship between corneal arcus and hyperlipidaemia is clarified by studies in familial hypercholesterolemia. Brit J Ophthal 67: 789, 1983.
- Mabuchi H, et al: Effects of CS-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia. Metabolism 36: 475, 1987.