

## Fleischer's ring 様角膜色素輪を認めた続発性 円錐角膜および菲薄化角膜の6例

平塚 義宗, 中安 清夫, 金井 淳

順天堂大学医学部眼科学教室

### 要 約

Fleischer's ring 様角膜色素輪を認めた続発性円錐角膜および菲薄化角膜の6例を経験した。症例は男性2例, 女性4例で, 続発性円錐角膜および菲薄化角膜の原疾患はトラコーマ2例, 外傷2例, 角膜炎1例, 原因不明1例であった。この6例はいずれも中央部付近の角膜が部分的に菲薄化しており, その周囲に Fleischer's ring 様色素輪を認めた。このうち, 1例に対しては全層角膜移植術を施行し, その際得られた角膜片の上皮細胞層にプルシアンブルーで陽性に染色されるヘモジデリン様物質の沈

着および X 線元素分析によって鉄(Fe)元素を確認した。Fleischer's ring は本来, 原発性の円錐角膜に特有の所見と考えられているが, 角膜実質が何らかの原因で二次的に菲薄化した続発性円錐角膜および菲薄化角膜にも出現することが確認された。(日眼会誌 100: 318-325, 1996)

キーワード: Fleischer's ring, 続発性円錐角膜, 鉄代謝, 円錐角膜)

## Six Cases of Secondary Keratoconus with Fleischer's Ring Pattern Corneal Epithelial Iron Ring

Yoshimune Hiratsuka, Kiyoo Nakayasu and Atsushi Kanai

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

### Abstract

We observed 6 cases of secondary keratoconus with Fleischer's ring pattern corneal epithelial iron ring. These 6 cases were 2 males and 4 females. The causes of secondary keratoconus were 2 cases of trachoma, 2 cases of trauma, 1 case of keratitis, and 1 case of unknown origin. All showed thinning of the cornea and Fleischer's ring pattern corneal epithelial iron ring. After penetrating keratoplasty of 1 case, the button of the recipient showed the deposition of hemosiderin in the corneal epithelium stained blue by Prussian blue. At the same time we

confirmed the existence of iron in the corneal epithelium by the X-ray ultimate analysis. Fleischer's ring is considered to be characteristic of keratoconus, but we have found that Fleischer's ring is also seen in secondary keratoconus in which the cornea becomes thinner secondarily for some reason. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 318-325, 1996)

Key words: Fleischer's ring, Secondary keratoconus, Metabolism of iron, Keratoconus

### I 緒 言

原発性円錐角膜は, 両眼性に 10 代前半から成長期にかけて角膜が突出する原因不明の疾患である。その臨床所見は, 角膜中央部やや下方の円錐状の突出と菲薄化, デスメ膜の縦軸と横軸の不均等な緊張のために生じるとされている keratoconus line, ブルーフィルターを通して観

察される Fleischer's ring などがあり, これらの所見を参考に我々はその症例を円錐角膜と診断する。円錐角膜にみられる Fleischer's ring は角膜の頂点を中心とした直径 5~6 mm の横楕円形の茶褐色の色素輪で円錐角膜に特有の所見とされている。その本態は, 角膜上皮層のヘモジデリンの沈着ということがわかっている。今回我々は本来, 原発性の円錐角膜にしか認められないと考えら

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 平塚 義宗  
(平成 7 年 4 月 24 日受付, 平成 7 年 11 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshimune Hiratsuka, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine. 3-1-3 Hongo Bunkyo-ku Tokyo 113, Japan

(Received April 24, 1995 and accepted in revised form November 21, 1995)

れている Fleischer's ring と同様の色素輪が、何らかの角膜疾患によって角膜が部分的に菲薄化した続発性の円錐角膜および菲薄化角膜にも認められることを見出したので報告し、原発性の原因についても若干の考察を加える。

## II 症 例

症例は男性2例、女性4例の6例で、続発性円錐角膜および菲薄化角膜の原疾患は、トラコーマ2例、外傷2例、角膜炎1例、原因不明1例であった(表1)。この6例はいずれも中央部付近の角膜が部分的に菲薄化しており、その周囲に Fleischer's ring 様の色素輪を認めた。このうち、1例(症例6)に対しては全層角膜移植術を施行し、その際に得られた角膜片の病理組織学的検索およびX線元素分析を行った。この6例の病歴、細隙灯顕微鏡所見について簡単に記述する。

### 症例1 26歳,男性.

現病歴: 4~5歳時,右眼にガラス片による外傷.

視力: 右眼 0.1(0.1×-3.0 D)(0.1×ハードコンタクトレンズ).

右眼視力低下の原因は、角膜不正乱視および弱視によるものと考えられた。

細隙灯顕微鏡所見では角膜中央部の菲薄化と混濁を認め、ブルーフィルターを用いた写真ではほぼ正円形の明

表1 症 例

1. AY	26歳,男性	右角膜外傷
2. KT	69歳,男性	右角膜外傷
3. KH	70歳,女性	原因不明
4. MM	58歳,女性	左淋菌性角膜炎
5. YA	55歳,女性	両トラコーマ
6. AI	78歳,女性	右トラコーマ

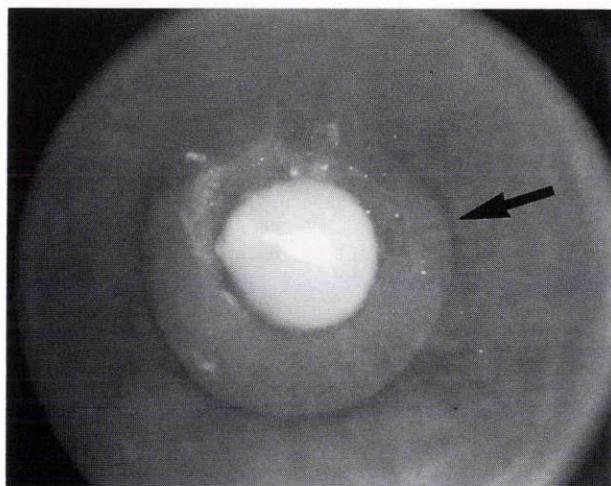


図1 症例1のブルーフィルター写真.

右眼,ほぼ正円形の明瞭な Fleischer's ring 様色素輪(矢印)を認める。

瞭な Fleischer's ring 様色素輪を認めた(図1)。

角膜トポグラフィによる解析では、中央から上方にかけて局所的に曲率半径が大きくなっており、突出が認められた(図2)。

### 症例2 69歳,男性.

現病歴: 5歳時,右眼に木片による外傷. 7歳時,右眼に定規による外傷.

視力: 右眼は 0.01(0.03×-2.0 D ⊃ cyl-1.75 D Ax 140°).

右眼は強い不正乱視と弱視のための視力障害と思われた。

細隙灯顕微鏡所見では角膜中央部に強い菲薄化と突出を認め、ブルーフィルターを用いた写真では横楕円形の明瞭な Fleischer's ring 様色素輪を認めた(図3)。

角膜トポグラフィによる解析では中央付近に屈折力の非常に強い部分が観察された(図4)。

### 症例3 70歳,女性.

現病歴: 特記すべきことなし. 原疾患は不明.

視力: 右眼は 0.3(矯正不能).

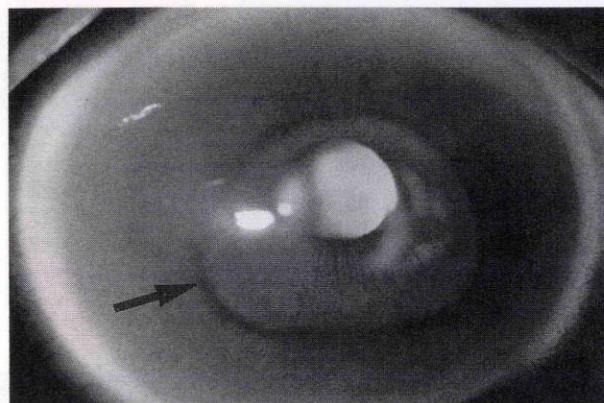


図3 症例2のブルーフィルター写真.

右眼,横楕円形の明瞭な Fleischer's ring 様色素輪(矢印)を認める。

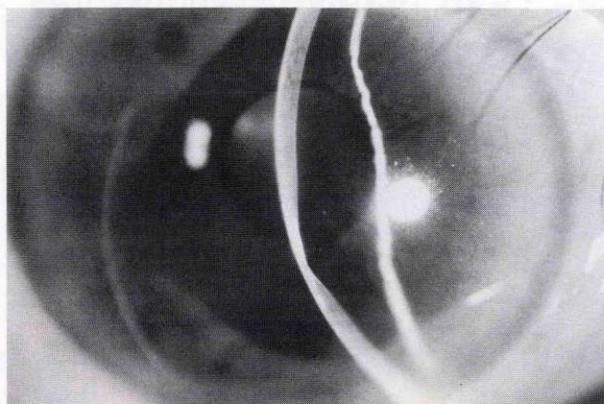


図5 症例3のスリット写真.

右眼,中央部の強い菲薄化と後部円錐角膜様の所見を認める。

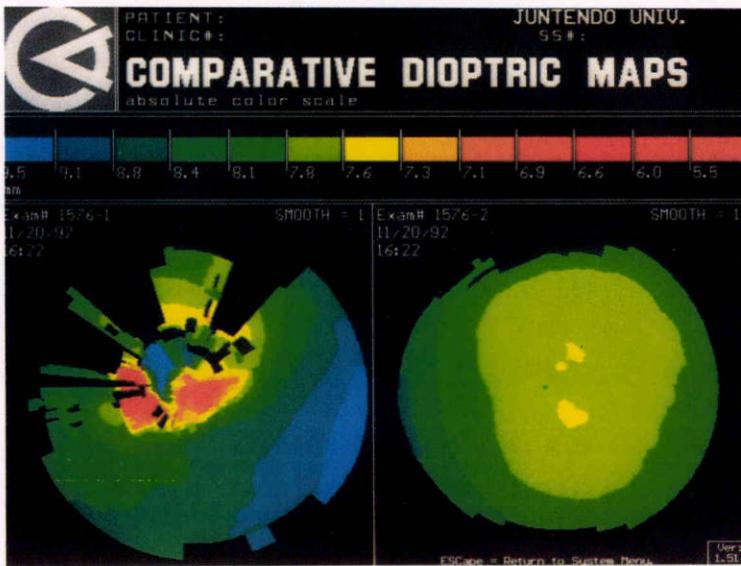


図2 症例1の角膜トポグラフィー。  
右眼,中央から上方にかけて局所的突出を認める。

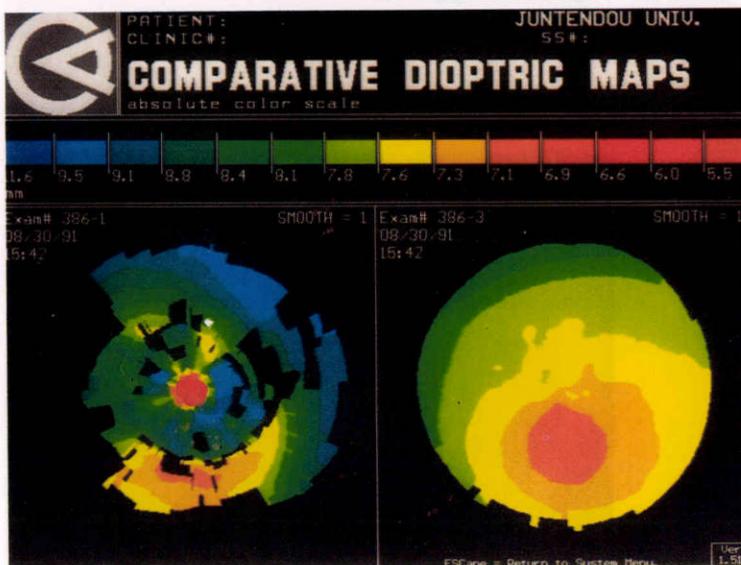


図4 症例2の角膜トポグラフィー。  
右眼,中央付近に非常に屈折力の強い部分を認める。

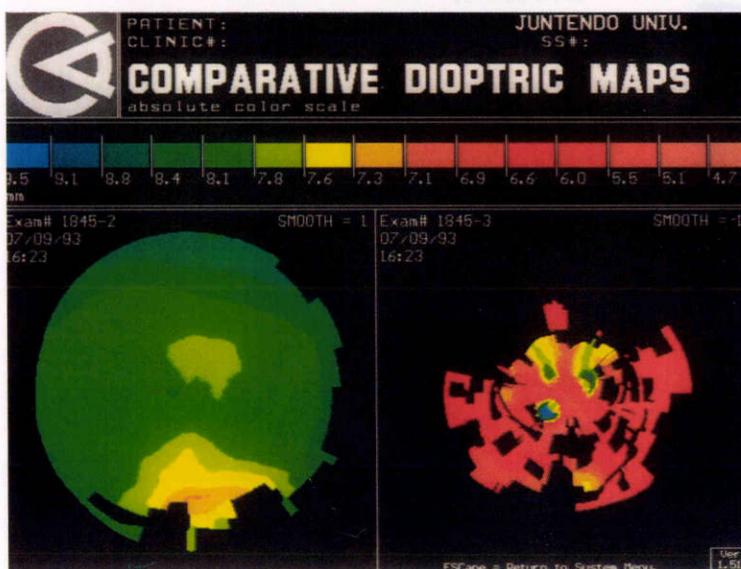


図7 症例4の角膜トポグラフィー。  
右眼,屈折力は全体に強く,比較的大きい範囲の突出を認める。

細隙灯顕微鏡所見では角膜中央部の強い菲薄化を認めたが、角膜の突出は少なく、いわゆる後部円錐角膜様の所見であった(図5)。ブルーフィルターを用いた写真では上縁が不鮮明な Fleischer's ring 様色素輪を認めた。その他、白内障を認めた。

#### 症例4 58歳,女性.

現病歴:2歳時に淋菌性角膜炎の既往,弱視の診断を受けている。

視力:右眼は10 cm/nd(矯正不能)。

細隙灯顕微鏡所見では角膜中央部やや下方の突出と菲薄化,その部に混濁を認め(図6),ブルーフィルターを用いた写真では下縁がやや不鮮明な Fleischer's ring 様色素輪を認めた。

角膜トポグラフィによる解析では,角膜中央の屈折力は全体に強く,突出の範囲は比較的大きかった(図7)。

#### 症例5:55歳,女性.

現病歴:6歳時,両眼にトラコーマの既往,両眼弱視といわれていた。

視力:右眼は0.01(0.02×-15.0 D ⊂ cyl-2.0 D Ax90°)(0.1×ハードコンタクトレンズ),左眼は0.02

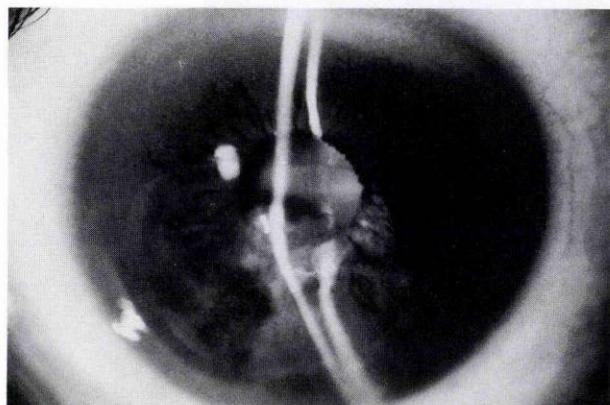


図6 症例4のスリット写真.

右眼,中央部やや下方の突出と菲薄化,その部の混濁を認める。



図8 症例5のスリット写真.

左眼,中央部やや下方の混濁と菲薄化を認める。

(0.02×-15.0 D ⊂ cyl-1.75 D Ax90°)(0.08×ハードコンタクトレンズ)。

細隙灯顕微鏡所見では左角膜中央部やや下方の混濁と菲薄化を認めたが,明らかな突出は観察されなかった(図8)。ブルーフィルターを用いた写真では横楕円形の明瞭な Fleischer's ring 様色素輪を認めた。

#### 症例6 78歳,女性.

現病歴:小学校高学年時,右眼にトラコーマの既往。

視力:右眼0.03(矯正不能)。

細隙灯顕微鏡所見では角膜中央部の混濁と菲薄化を認めたが,明らかな突出は認められなかった。ブルーフィルターを用いた写真ではうっすらと Fleischer's ring 様色素輪を認めた(図9)。他に白内障が認められた。

経過:平成5年4月3日右全層角膜移植術,水晶体嚢外摘出術,眼内レンズ移植術(triple procedure)を施行。

角膜移植時に得られた角膜片の組織学的観察

光学顕微鏡所見:角膜上皮細胞層の厚さは不整で,中央部では完全に欠損している所も認められた。また,内皮側ではデスメ膜の局所的な肥厚(retrocorneal membrane)が観察された(図10)。角膜の菲薄部境界と思われる部分をプルシアンブルーで染色した標本では上皮全体にわたりブルーに染色され,ヘモジデリンの沈着が確認された(図11)。

電子顕微鏡所見:菲薄部位の上皮細胞は不整で,上皮基底膜は一部で消失している所も認められた。この付近では基底細胞の細胞突起が実質側に侵入している所見が認められた。また,ボウマン膜は一部変性していた(図12)。角膜上皮基底細胞の細胞間隙にはヘモジデリンと思われる電子密度の高い微細粒子が認められた(図13)。

X線元素分析所見:走査型電子顕微鏡を用いて金属同定を試みたところ,プルシアンブルー陽性の上皮細胞

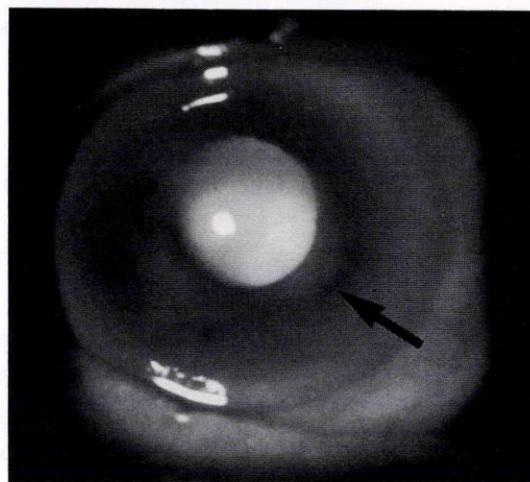


図9 症例6のブルーフィルター写真.

右眼,うっすらと Fleischer's 様色素輪(矢印)を認める。

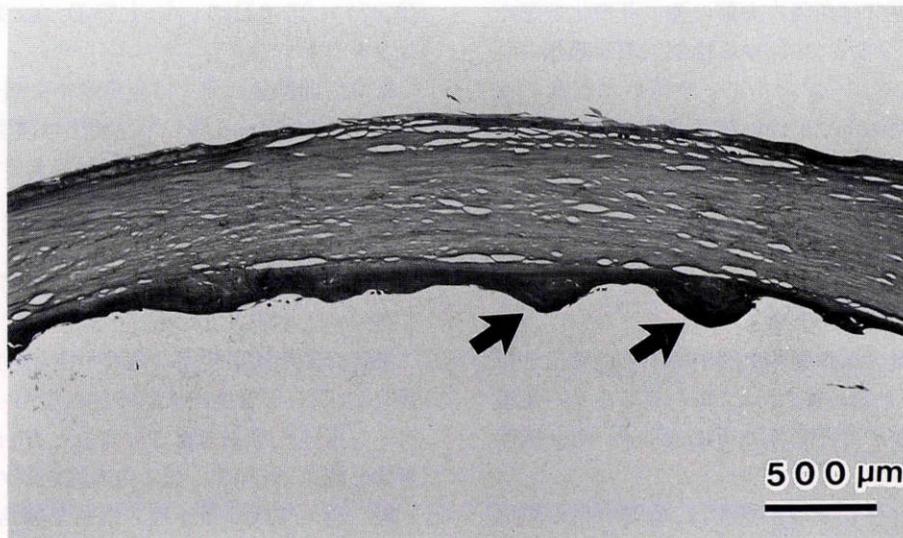


図10 症例6の右眼角膜移植時に得られた角膜片中央部の光学的顕微鏡所見(1).

角膜上皮細胞層の厚さは不整で、完全に欠損している所も認められる。内皮側ではデスメ膜の局所的な肥厚(retrocorneal membrane)(矢印)が認められる。Periodic acid schiff(PAS)染色。

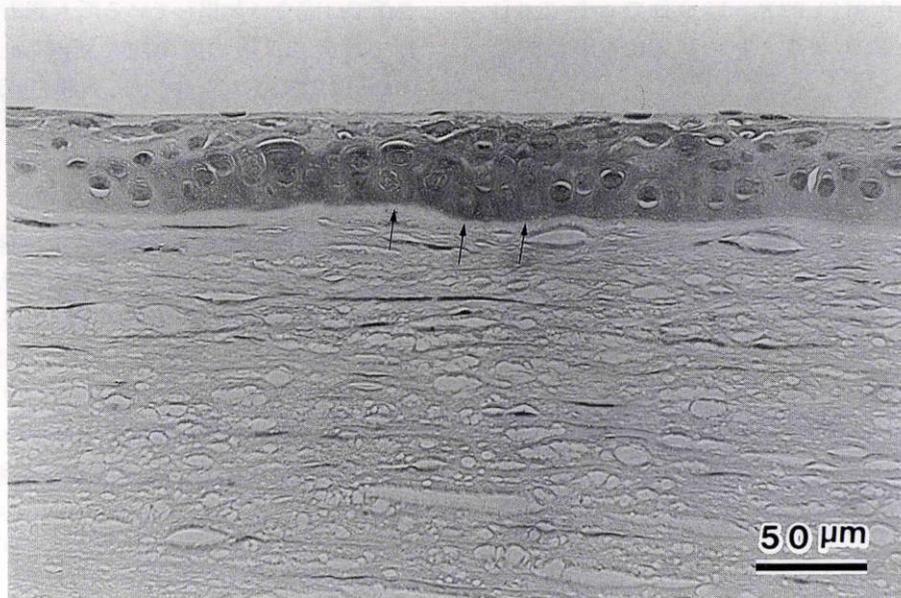


図11 症例6の右眼角膜移植時に得られた角膜片の光学的顕微鏡所見(2).

上皮層全体にわたりブルーに染色されたヘモジデリンの沈着(矢印)が認められる。プルシアンブルー染色。

部分に一致した金属物質の反射像が得られた(図14)。さらに、この部分をX線元素分析したところ、Fe元素の部位にピークが確認された(図15)。

### III 考 按

続発性円錐角膜とは、他の角膜疾患に続発して角膜の一部が菲薄化し突出した疾患と定義した。しかし、続発性円錐角膜(secondary keratoconus)という疾患名は欧米の文献には見当たらない。したがって、この疾患名が国際的に確立された clinical entity であるとはいえない。しかし、今回我々が提示したような症例に対し、角膜の菲薄化および突出に注目して、一括して呼ぶべき疾患名と

しては続発性円錐角膜は妥当で、便利な名称と思われ、本報告ではこの疾患名を用いた。また、角膜の菲薄化のみで突出を示さなかった症例に対しては続発性菲薄化角膜という疾患名を用いた。続発性円錐角膜の原疾患は角膜潰瘍によるものが最も多く、他には鉗子分娩によるデスメ膜破裂に続発したものやトラバクレクトミー後にみられたもの<sup>2)</sup>、実質型角膜ヘルペスに続発したもの<sup>3)</sup>、アレルギー体質者のハードコンタクトレンズ長期装用者に見られたもの<sup>4)</sup>などの報告がある。角膜は原発性の円錐角膜とよく似た形状を呈するが、ほとんどが片眼性であること、発症年齢が異なること、角膜所見として白斑の位置や深さが多彩であること、また、必ずしも円錐状に突出し

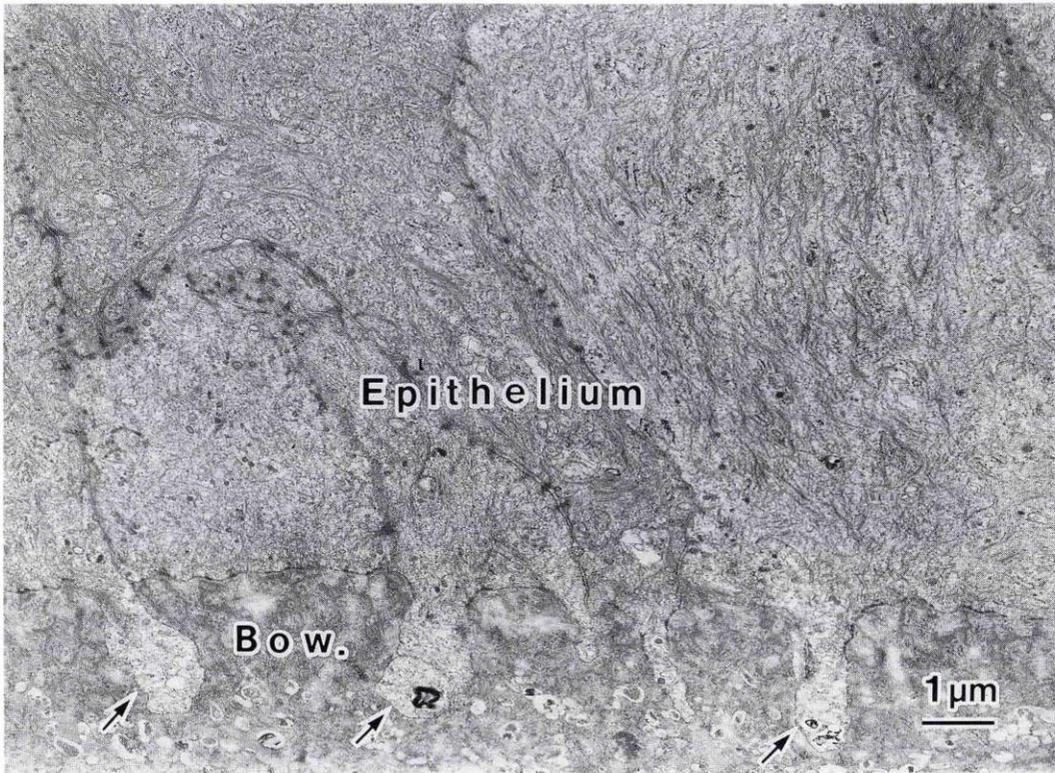


図 12 角膜移植時に得られた角膜片の電子顕微鏡所見(1).

角膜菲薄部位の上皮細胞は不整で、上皮基底膜は一部で消失している所が認められる。また、基底細胞の細胞突起の実質側に向かった侵入が認められる(矢印)。ボウマン膜も一部変性が認められる。

Epithelium：角膜上皮, Bow：ボウマン膜

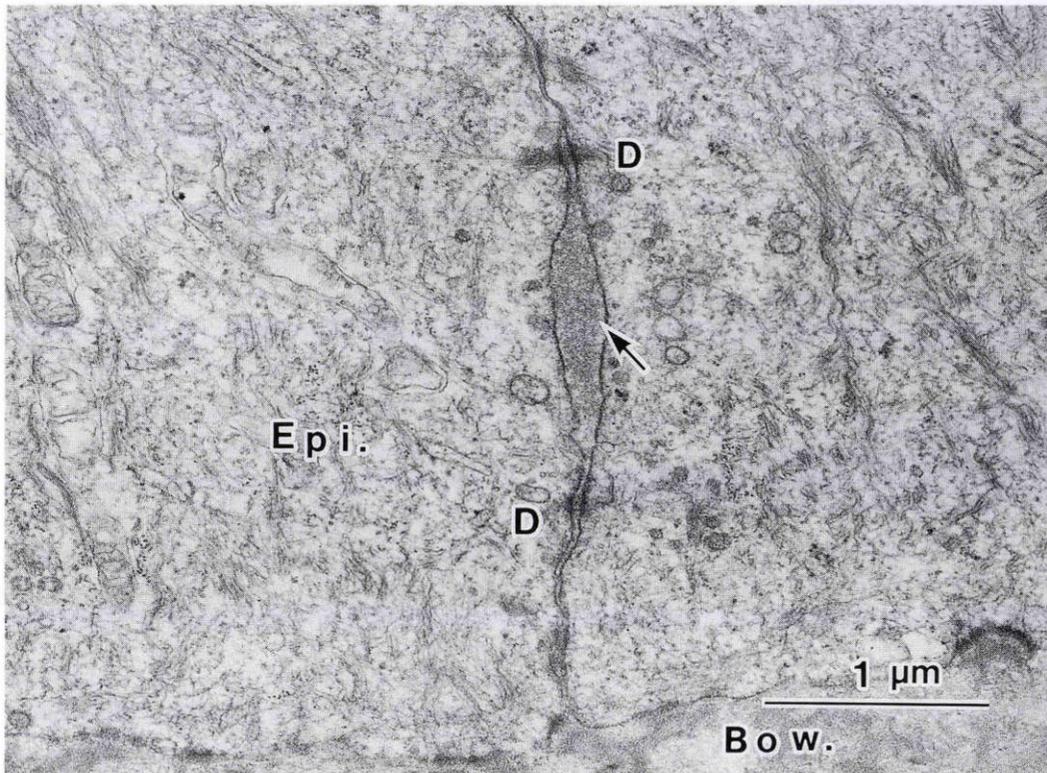


図 13 角膜移植時に得られた角膜片の電子顕微鏡所見(2).

角膜上皮基底細胞の細胞間隙にヘモジゲリンと思われる電子密度の高い微細粒子(矢印)が認められる。

Epi：角膜上皮, Bow：ボウマン膜, D：デスマゾーム

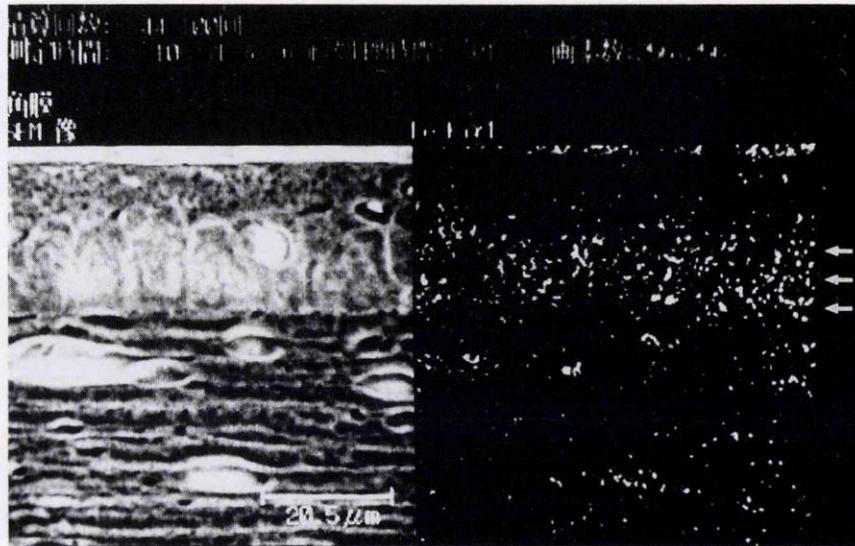


図14 走査型電子顕微鏡による金属同定所見。

プルシアンブルー陽性の上皮細胞部分に一致して金属物質の反射像(白矢印)が認められる。

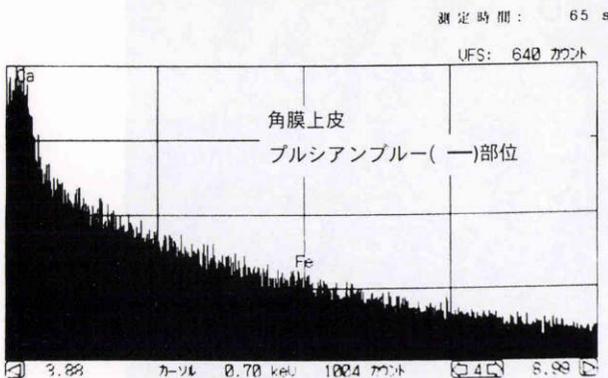
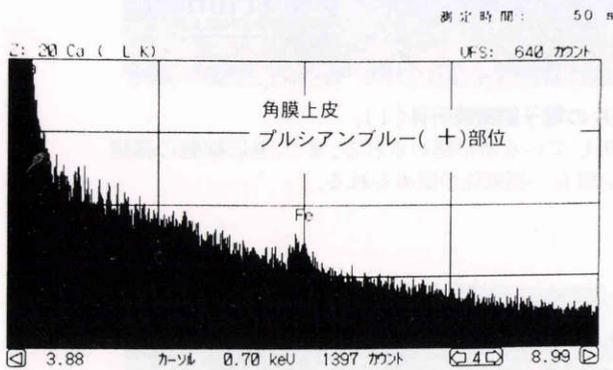


図15 X線元素分析所見。

プルシアンブルー陽性の角膜上皮では鉄元素の部位にピークが確認される。

ていなかったり、円錐の形が不整であることなどの点で原発性の円錐角膜と鑑別することが可能である。また、デスメ膜瘤とは角膜が菲薄化しているとはいえ、未だ実質組織が残存している所見から鑑別される。今回提示した6例は、いずれも何らかの角膜疾患のための角膜の一部が菲薄化していたものの、明らかな円錐状の突出を示し

た症例は、症例1, 2, 4のみであった(続発性円錐角膜)。症例3, 5, 6はいずれも菲薄化した部分が小さかったために突出傾向を示さなかったのかも知れない(続発性菲薄化角膜)。

一方、原発性円錐角膜の特徴的所見の一つとしてFleischer's ringがある。これは、円錐状に突出した部位に囲むように観察される楕円形の褐色色素輪である。組織学的には上皮細胞間隙または上皮細胞内に沈着したヘモジデリンであることが知られている。今回我々は、このような原発性の円錐角膜に特有とされるFleischer's ringと同様の色素輪が続発性の円錐角膜にも出現していることを見出した。この色素輪は、我々の観察したどの症例においても角膜実質が菲薄化している部分を囲むように円形、または楕円形を呈しており、ブルーフィルターを通すことによって観察がより容易となった。これらの所見は、臨床的に原発性円錐角膜のFleischer's ringと極めて類似した所見である。また、突出を示した症例と突出のなかった症例について、Fleischer's ringの形状に明らかな違いは認められなかった。さらに、これらの症例のうち、1例については組織学的検索およびX線元素分析を施行し、上皮細胞間に沈着した物質が鉄であることを確認した。したがって、今回鑑察された色素輪はFleischer's ringと全く同様の物質であることが明らかとなった。

原発性の円錐角膜の病因については今日まで発生学的異常、遺伝障害、機械的な刺激、自律神経系内分泌障害など様々な仮説が立てられている。しかし、これまでに本疾患と鉄代謝の関係に関する報告は我々の知るところでは全く見当たらない。角膜上皮には鉄の沈着として様々な型の薄い黄褐色の顆粒沈着が臨床症状とは関係なく現れる。1906年にFleischerが最初に円錐角膜に認められる

特徴的な形状の角膜上皮への鉄沈着を報告して以来、いくつもの報告がある。加齢変化と考えられる Hudson-Stähli line, 翼状片の先端部頭部角膜みられる Stocker's line や, トラベクレクトミー後の濾過胞付近の角膜に認められる Ferry's line などが知られている。1980 年に入ってから放射状角膜切開(RK)後<sup>9)</sup>や全層角膜移植直後<sup>6)</sup>の特徴的な角膜鉄線が報告されており, 近年では intrastromal corneal ring 挿入後に Hudson-Stähli パターンの鉄線を認めた<sup>7)</sup>という報告もある。これらの報告から考えられることは, 角膜上皮の鉄沈着線は角膜表面の形状変化と密接なつながりがあるということである。このような上皮内に沈着する鉄の由来として考えられる起源は, 涙液・輪部血管・前房水・細胞内チトクローム系などがあげられる<sup>8)</sup>。例えば, 閉眼時に溜まる厚い tear film に溶けている鉄が上皮に蓄積すると考える tear pool 仮説<sup>9)</sup>や, その一方で開眼時に tear break up を最も早く起こす部位の涙液中の鉄濃度は高くなるために上皮に蓄積すると考える涙液乾燥仮説<sup>7)</sup>, また, 眼瞼による上皮の摩擦により鉄沈着が調節されるとする考え方<sup>10)</sup>や摩擦が少ない部分ほど細胞の turn over rate が減少し, その部の基底細胞は成熟・老化し, 鉄の蓄積を誘発するという考え方<sup>7)</sup>もある。さらに, 鉄は正常の角結膜上皮にも電子顕微鏡的に観察されるとする報告<sup>11)</sup>もある。いずれにしても, 原発性, 続発性円錐角膜ともに角膜実質の菲薄化に伴って上皮層内に鉄が沈着することが明らかとなった。しかし, 角膜実質の菲薄化と上皮層内の鉄沈着がどのように関係しているのかについては, 全く不明である。一つの考え方として, 何らかの原因で角膜上皮に異常が生ずることによって, 上皮層内に鉄の沈着が生ずる一方, 上皮-実質の相互作用の破綻により実質の膠原線維の代謝に異常が生じ, 実質が菲薄化するとする仮説が立てられる。また, 他の考え方としては, 原発性, 続発性それぞれ trigger は異なっているが, まず, 上皮層内の鉄の代謝異常が生じ, その結果として実質の菲薄化が生ずると考えることも可能である。また, 角膜の膠原線維の直径を左右するヒドロキシリジンは膠原線維分子内のリジンの水酸化によって生成されるが, この過程には鉄イオンが co-factor として必要である<sup>12)</sup>。円錐角膜の実質膠原線維中のヒドロキシリジン量は正常に比べ有意に低下しているという報告<sup>13)</sup>があるが, この報告が正しいとすればリジンの水酸化が促進されていないことにより, 本来 co-factor として消費されるはずの鉄イオンが角膜実質で使われていないため, 集中的に上皮内に蓄積されていると考えることも可能である。このように種々の仮説は立てられるものの, 実質の菲薄化と上皮層内の鉄沈着の関係について, 現在までのところ何の解明もなされ

ていないのが現状である。

今回我々が経験した6例は, 原因不明の1例を除いてすべての症例が小児期に原疾患と考えられる角膜疾患の既往がある。また, 原発性円錐角膜の発症も少なくとも10代前半と考えられており, 発育・成長期に角膜に何らかの異常が生ずると, 鉄の上皮内沈着と実質の菲薄化が起こるのではないかと推測された。

以上のことから, 今後, 円錐角膜の病因を考える上で鉄の代謝異常についても十分に検討すべきであると思われる。

本論文の要旨は, 第48回日本臨床眼科学会総会(1994年11月4日, 幕張)において発表した。

#### 文 献

- 1) 糸井素一: 円錐角膜とその類似疾患. 日眼会誌 80: 223-229, 1976.
- 2) 佐藤ひとみ, 若狭美喜雄: トラベクレクトミー後に見られた円錐角膜の1例. 眼臨 85: 189-190, 1991.
- 3) 村上純子, 安元京子, 西田輝夫, 大鳥利文, 木村晴彦: 実質型角膜ヘルペスに生じた続発性円錐角膜の1例. 眼臨 81: 2522, 1987.
- 4) 山口雅子: アレルギー体質者のハードコンタクトレンズ長期間装用後に見られた円錐角膜. 眼臨 81: 1031, 1987.
- 5) Steinberg EB, Wilson LA, Waring GO III, Lynn MJ, Coles WH: Stellate iron lines in the corneal epithelium after radial keratotomy. Am J Ophthalmol 98: 416-421, 1984.
- 6) Forstot SL, Abel R Jr: Epithelial iron line developing in the donor cornea postkeratoplasty. Ophthalmology 88(Suppl 9): 88-92, 1981.
- 7) Assil KK, Quantock AJ, Barrett AM, Schanzlin DJ: Corneal iron lines associated with the intrastromal corneal ring. Am J Ophthalmol 116: 350-356, 1993.
- 8) 金井 淳: 円錐角膜の電子顕微鏡的観察. 日眼会誌 72: 74-90, 1968.
- 9) Gass JD: The iron lines of the superficial cornea. Hudson-Stähli line, Stocker's line and Fleischer's ring. Arch Ophthalmol 71: 348-358, 1964.
- 10) Rose GE, Lavin MJ: The Hudson-Stähli line. III. Observations on morphology, a critical review of aetiology and a unified theory for the formations of iron lines of corneal epithelium. Eye 1: 475-479, 1987.
- 11) Takeo I, Gerard A: Electron microscopical study of the Fleischer ring. Arch Ophthalmol 94: 1579-1584, 1976.
- 12) Gay S: Collagen in the Physiology and Pathology of Connective Tissue. Gustav Fisher Verlag: Stuttgart-New York. 15, 1978.
- 13) Cannon AJ, Foster CS: Collagen crosslinking in keratoconus. Invest Ophthalmol 17: 63-65, 1978.