

アルポート症候群の水晶体囊所見

加藤 卓次¹⁾, 渡部 保男¹⁾, 中安 清夫¹⁾, 金井 淳¹⁾, 矢島 保道²⁾¹⁾順天堂大学医学部眼科学教室, ²⁾矢島眼科医院

要 約

アルポート症候群に伴う水晶体囊異常の微細構造について報告する。前円錐水晶体を認める29歳のアルポート症候群患者に超音波乳化吸引術を施行し、術中に得られた水晶体前囊を光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。患者から得られた前囊は菲薄化し、縦方向に走る多くの亀裂が認められた。ほとんどの亀裂は前囊の内側の厚さ3分の2の範囲に限局していた。この疾患におい

ては水晶体囊は脆弱なため、眼内レンズ挿入術の施行に際してはその適応を慎重に考慮すべきと思われる。(日眼会誌 101: 349-354, 1997)

キーワード: アルポート症候群, 前円錐水晶体, IV型コラーゲン

The Ultrastructure of Lens Capsule Abnormalities in Alport's Syndrome

Takuji Kato¹⁾, Yasuo Watanabe¹⁾, Kiyoo Nakayasu¹⁾,
Atsushi Kanai¹⁾ and Yasumichi Yajima²⁾.¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine²⁾Yajima Eye Clinic

Abstract

The ultrastructure of lens capsule abnormalities in Alport's syndrome is reported. An anterior lens capsule from a 29-year-old patient with lenticonus who was affected by Alport's syndrome was obtained at phacoemulsification. The histopathological findings showed decreased thickness of the anterior lens capsule and there were many vertical capsular dehiscences localized at the inner part of the lens capsule. Almost every dehiscence was limited to the

inner two-thirds of the capsule. One should be cautious in attempting intraocular lens implantation into the lens capsule, since the lens capsule may be fragile in this disease. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 349-354, 1997)

Key words: Alport's syndrome, Anterior lenticonus, Type IV collagen

I 緒 言

アルポート症候群は、神経性難聴などを伴う遺伝性腎疾患である。遺伝様式は常染色体優性遺伝、伴性優性遺伝、常染色体劣性遺伝を示す家系が報告されており、病因として基底膜の主要な構成成分であるIV型コラーゲンの異常が考えられている。近年の生化学・分子生物学の進歩により、この症候群の病因に関する研究は著しく進展し、一部の患者においては点突然変異の遺伝子座が既に決定されている。この症候群の初期の報告以来、遺伝形式や随伴症状の多様性が認められてきたが、最近の研究成果により、この症候群が単一の遺伝子病ではなく、類似した

様々な遺伝子病の集合である可能性が明らかにされつつある。一方、このような病因解明の長足の進歩にもかかわらず、この症候群における眼合併症の病理組織学的知見の集積は十分とはいえない。円錐水晶体に関する病理組織像として、Brownellら¹⁾は光学顕微鏡を用いた観察によって水晶体囊の菲薄化を指摘し、Streetenら²⁾は電子顕微鏡を用いて水晶体囊の菲薄化と水晶体囊に生じる亀裂を報告している。円錐水晶体はアルポート症候群の眼合併症として最も高頻度に認められるにもかかわらず、病理組織像に関する過去の報告は極めて少ないのが現状である。我々は前円錐水晶体の進行に伴う視力低下を来したアルポート症候群症例に対し超音波乳化吸引術を施

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部眼科学教室 加藤 卓次

(平成8年8月12日受付, 平成8年12月3日改訂受理)

Reprint requests to: Takuji Kato, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received August 12, 1996 and accepted in revised form December 3, 1996)

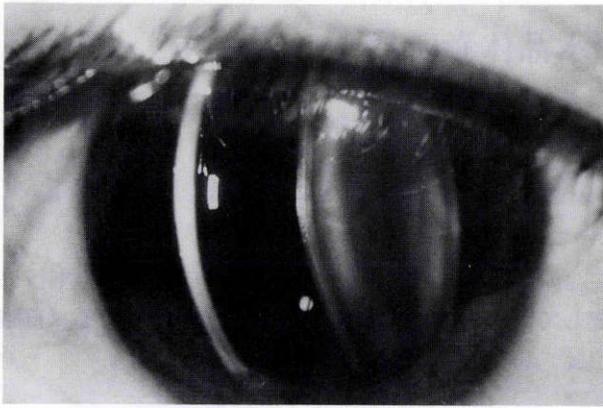


図1 細隙灯顕微鏡所見。
前円錐水晶体と前嚢下の混濁が認められる。

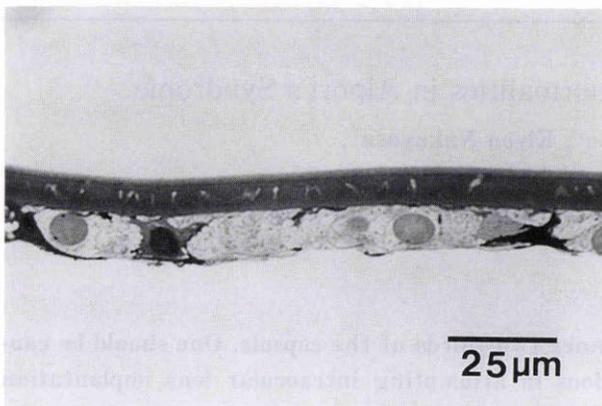


図2 前嚢の光学顕微鏡所見。
前嚢の水晶体上皮側に限局して縦方向に走る亀裂が多数認められる。トルイジンブルー染色

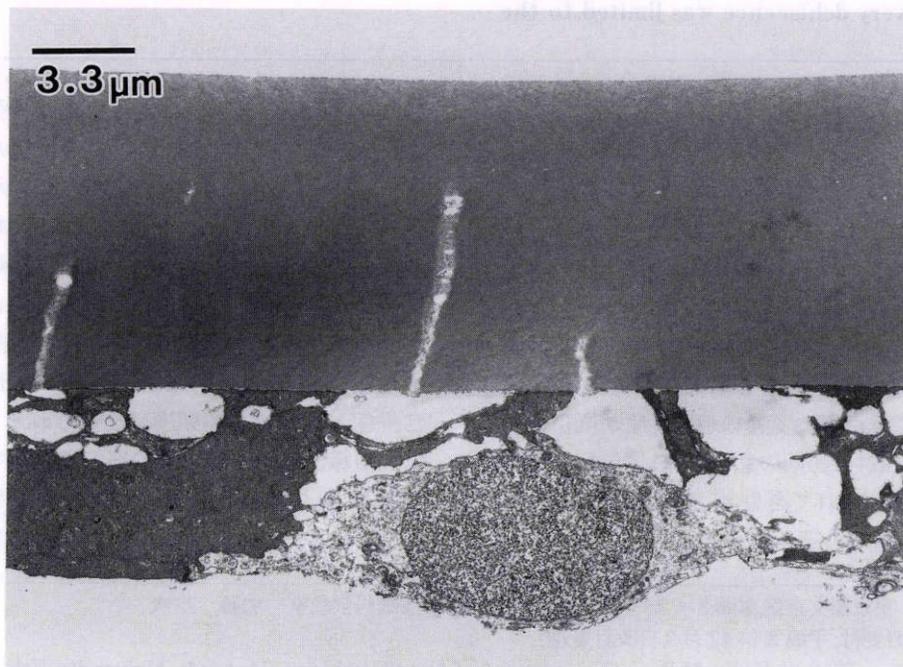


図3 前嚢の電子顕微鏡所見(1)。
亀裂は縦方向に走り、前嚢を貫通せず水晶体上皮側約1/4から2/3にとどまっている。

行し、術中に得られた水晶体前嚢の微細構造を観察したので報告する。

II 症 例

患 者：29歳,男性。

主 訴：左眼視力低下。

現病歴：1993年頃から左眼の視力が徐々に低下したため、1994年1月31日初診した。

既往歴：小児期から血尿出現し、近医でアルポート症候群と診断された。18歳時に腎不全増悪し、1983年12月15日透析導入となった。

家族歴：母および姉が他院内科でアルポート症候群と診断されているが、眼科での精査の機会は得られず、眼合併症の有無については不明である。

初診時所見：両眼ともに外眼部、眼位、眼球運動に異常はなかった。右眼は前眼部、中間透光体、眼底に異常所見認めず、左眼は前円錐水晶体(図1)を認めたものの、角膜・虹彩などに異常所見はなく、眼底も正常であった。視力は右眼0.1(0.8×-5.00 D ⊂ cyl-1.00 D Ax 160°)、左眼0.1(0.5×-5.00 D ⊂ cyl-1.00 D Ax 20°)であった。左眼の前円錐水晶体に伴う視力低下に対して、1994年7月12日左眼超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術を施行した。

術後視力は左眼0.4(1.5×+0.5 D ⊂ cyl-1.5 D Ax 15°)であった。

組織学的検索：術中に得られた水晶体前嚢を2.5%グルタルアルデヒド・リン酸緩衝液(pH 7.4, 0.1 M)で前固定、1%四酸化オスミウム・リン酸緩衝液(pH 7.4, 0.1

M)で後固定を行い、エタノール系列で脱水してエポキシ樹脂に包埋し、マイクロトームで $1\mu\text{m}$ の切片を作成しトルイジンブルーで染色した後、光学顕微鏡で観察した(図2)。さらに、 $60\sim 80\text{nm}$ の超薄切片を作成し、酢酸ウラン・クエン酸鉛で染色した後、電子顕微鏡(H-7100, 日立)で観察した(図3~5)。

本症例の水晶体前囊は全体に菲薄化しており、厚みは $10\mu\text{m}$ 前後であった。前囊の菲薄化は前囊の中央部だけでなく、直径約 6mm にわたって摘出された前囊全体が

菲薄化していた(図2)。菲薄化した前囊には水晶体上皮側から縦方向に多数の亀裂が生じており、電子顕微鏡による観察では亀裂は深さ $0.1\sim 8.0\mu\text{m}$ 、幅 $200\sim 500\text{nm}$ であった。ほとんどの亀裂は縦方向のみに認められるが(図3)、一部縦に走る亀裂を繋ぐように横方向に走る亀裂も存在した(図4)。亀裂内部はフィラメント状にささくれ、一部空胞状の開裂や顆粒が認められた(図4, 5)。亀裂は必ずしも前囊中央にのみ局限していたわけではなく、摘出された前囊の全体に散在していた。亀裂はすべて

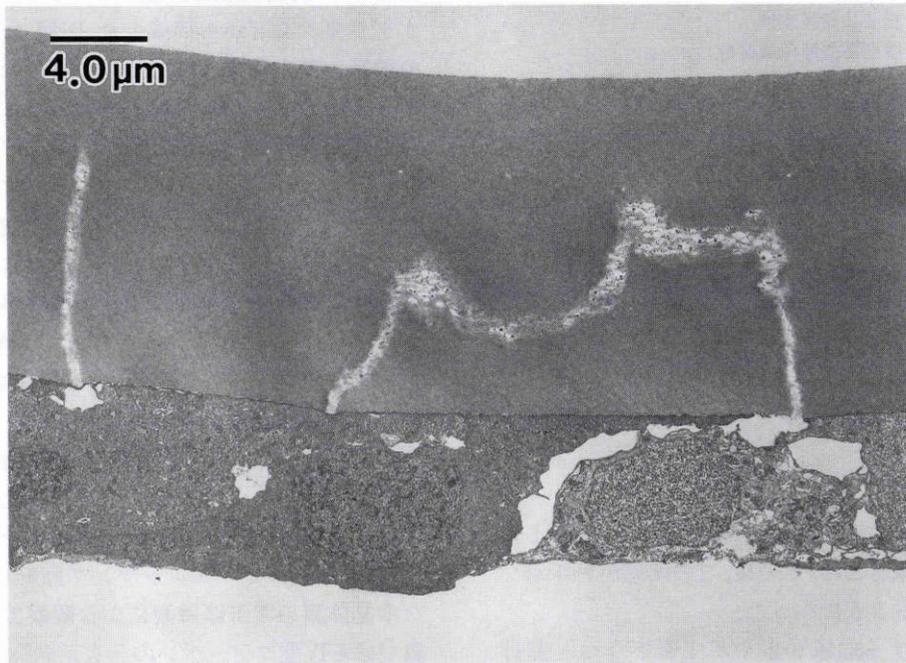


図4 前囊の電子顕微鏡所見(2)。

一部の亀裂は縦の亀裂を結ぶ形で横方向に走っている。



図5 前囊の電子顕微鏡所見(3)。

亀裂内部にはフィラメント状のささくれが認められる。

表1 アルポート症候群に伴う眼所見

水晶体	円錐水晶体 白内障 水晶体囊破裂 球状水晶体
虹彩	虹彩萎縮
瞳孔	瞳孔不同
角膜	若年環 格子状角膜変性 後部多型性角膜変性
網膜	黄斑反射異常 斑状網膜 網膜色素上皮萎縮 網膜末梢血管拡張

(文献6より改変)

水晶体上皮付近まで達しているが、水晶体囊を貫通せず、ほとんどの亀裂は水晶体囊の上皮側 2/3 の範囲に存在していることが特徴的であった。

III 考 按

1927年 Alport³⁾により、血尿・難聴の認められる1家系4世代の症例が報告され、その後、この疾患がアルポート症候群と呼ばれるようになった。

臨床的には反復する血尿からやがて腎不全へと進行し、特に男性では末期腎不全へと移行しやすく、透析導入となる例が多い⁴⁾。腎病変以外の随伴症状として感音性難聴が知られているが、その他様々な眼症候が報告されている。眼障害のうち、最も高頻度に認められるものは円錐水晶体であり、過去の多数例での報告ではアルポート症候群の約半数の症例に円錐水晶体が認められている⁵⁾⁶⁾。その他の眼所見としては若年環、後部多形性角膜変性、白内障、近視、虹彩萎縮、斑状網膜など多彩な眼所見が報告⁶⁾されている(表1)。アルポート症候群の眼所見として円錐水晶体は最も高頻度であるが、円錐水晶体の電子顕微鏡レベルでの詳細な検討は過去に Streeten ら²⁾の1例の報告のみである。彼らは30歳女性のアルポート症候群患者に水晶体囊外摘出術を施行し、術中に得られた前囊を電子顕微鏡で観察している。この患者の前囊は中心部で正常の約1/3に菲薄化し、水晶体上皮側から垂直方向に亀裂が走っていたと報告されている。これらの電子顕微鏡レベルでの所見は、今回の我々の症例の所見と以下の点において酷似している。① 亀裂の多くは縦方向に生じる。② ほとんどの亀裂は前囊を貫通せず、水晶体上皮側約2/3に限局している。③ 亀裂内にフィラメント、空胞、顆粒が認められる。このような電子顕微鏡所見は、アルポート症候群に伴う前円錐水晶体に共通した所

見であると考えられる。

我々はアルポート症候群に罹患していない症例に対して、今回と同じ術式を用いて手術時に得られた水晶体囊を同じ固定・包埋・薄切方法を用いて観察しているが、このような亀裂所見が生じたことはなく、亀裂が標本作成時の操作によるアーチファクトであるとは考えにくい。

アルポート症候群の病因について、近年多くの知見が得られつつあり、眼病変、腎病変を含めた多彩な全身所見は、この症候群における基底膜の異常に起因すると考えられている。基底膜はIV型コラーゲン・ラミニン・プロテオグリカンなどから構成され、IV型コラーゲンは基底膜の構造の基本骨格を成している。IV型コラーゲンは2本の $\alpha 1$ 鎖と1本の $\alpha 2$ 鎖から構成される3本鎖の分子構造が最も一般的な分子構成である⁷⁾が、近年 $\alpha 3$ (IV)、 $\alpha 4$ (IV)、 $\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 6$ (IV)の新しいサブユニットが見出され^{8)~14)}、組織特異的に様々な α 鎖の組み合わせによる3本鎖分子が存在することが明らかにされている。IV型コラーゲン分子は3本鎖らせん構造が20数か所で中断され、何重にも折れ曲がっており、C末端側には非コラーゲン性の球状ドメイン(NC-1)が存在する⁷⁾。IV型コラーゲンは他の線維性コラーゲンと異なり、球状ドメインを介して相互に会合して柔軟な網目構造となり、基底膜を形づくると考えられており、Yurchenko ら¹⁵⁾¹⁶⁾はIV型コラーゲン会合体の polygonal model を提唱している。また、急速凍結ディープエッチング回転シャドウ法を用いた水晶体囊の電子顕微鏡による観察でも、このモデルを裏づけるIV型コラーゲンの三次元構築が明らかにされている¹⁷⁾。

基底膜はIV型コラーゲンが三次元的会合構造を構築することによってはじめて正常な機能を営むことが可能となるが、アルポート症候群ではIV型コラーゲンの異常により基底膜病変が出現することが次第に明らかになってきた。1982年 MaCoy ら¹⁸⁾は Goodpasture 症候群患者から得られた血清(抗糸球体基底膜抗体)が正常の糸球体基底膜との親和性を持つが、アルポート症候群患者の糸球体基底膜とは親和性を有しないことを免疫組織化学的に示した。この現象は临床上、アルポート症候群の診断的根拠として重要である⁴⁾。その後、Goodpasture 抗原は $\alpha 3$ (IV)サブユニットの非コラーゲンドメイン(NC-1)に存在し、一部のアルポート症候群患者にはこれが欠如していることが報告¹⁹⁾²⁰⁾された。

さらに、新しく見出された $\alpha 5$ (IV)サブユニットをコードするX染色体長腕の遺伝子のポイントミューテーションが明らかにされたことから、伴性遺伝形式をとるアルポート症候群患者ではIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の異常により病変を引き起こすと考えられる²¹⁾。糸球体基底膜は濾過作用という重要な機能を担っており、IV型コラーゲンの異常によるその篩状構造の変化を鋭敏に反映して多くのアルポート症候群患者で、その初期症状と

して血尿が出現すると考えられる。

一方、水晶体嚢は生体の基底膜の中でも著しく厚いことが特徴であり²²⁾、機能的には水晶体の内部環境を守り、水晶体の透明性を維持するという役割を果たしている。また、水晶体の弾性は水晶体内容よりも水晶体嚢に依存しており²³⁾、調節に際しては水晶体後面曲率半径の変化が比較的少ないのに比して、水晶体前面曲率は大きな変化が認められる。つまり、水晶体前嚢は眼球における調節の主役を担うのと同時に、毛様体筋からの力学的なストレスに常にさらされているといえる。

基底膜において、IV型コラーゲンはNC-1ドメインをつがいとしてメッシュ構造を構築するが、アルポート症候群ではこのNC-1ドメインの異常により、いわばつがいはずれた鉄骨構造のように、その立体構造の維持が困難となり、菲薄化脆弱化し、調節に伴うメカニカルなストレスも加わり、次第に亀裂が生じ前方へ突出して前円錐水晶体が形成されると考えられる。

今回のアルポート症候群患者に認められたように、水晶体嚢の亀裂は水晶体嚢を貫通することなく、前嚢の水晶体上皮側約2/3の部分に局限している事実は興味深い。過去のStreetenら²⁾の症例報告においても同様の特徴を有している。従来、水晶体嚢は組成・構造ともに均一な組織であると考えられているが、このような所見からは水晶体嚢の内側と外側では、その組成あるいは構造に差があると推察され、今回の我々の組織学的検索からもアルポート症候群での異常は内側のみに局限しているとも考えられる。角膜においては、デスメ膜を構成するIV型コラーゲンが実質側と内皮側でそのサブユニットのタイプに差異を認める²⁴⁾ことが明らかになっているが、水晶体嚢においては、このような差は現在明らかにされていない。オートラジオグラフィを用いた研究から、水晶体嚢は水晶体嚢直下の細胞によって合成され²⁵⁾、古く合成されたコラーゲンは新しく合成されたコラーゲンとは混在しないと考えられている²⁶⁾。発生あるいは成長の過程での水晶体上皮細胞の生成するIV型コラーゲンのサブタイプに質的な差があるのか否かを含めて、このような水晶体嚢のheterogeneityに関しては、今後さらに検証する必要があると思われる。

アルポート症候群では前円錐水晶体に伴う視力低下、または白内障の併発のために水晶体摘出と眼内レンズ挿入の適応となることがあるが、水晶体嚢は脆弱化している可能性が高い。手術に際しては前嚢切除、水晶体摘出(水晶体吸引)、眼内レンズ挿入の各操作において細心の注意が払われるべきである。今回の我々の症例では、眼内レンズは嚢内に固定し術中術後の合併症は認められなかったが、この疾患においては計画的に毛様体固定を行うのも一つの選択であると考えられる。

文 献

- 1) **Brownell RD, Wolter JR**: Anterior lenticonus in familial hemorrhagic nephritis: Demonstration of lens pathology. *Arch Ophthalmol* 71: 481—483, 1964.
- 2) **Streeten BW, Robinson MR, Wallace R, Jones DB**: Lens capsule abnormalities in Alport's syndrome. *Arch Ophthalmol* 105: 1693—1697, 1987.
- 3) **Alport AC**: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1: 504—506, 1927.
- 4) **富野康日己**: Alport 症候群. 最新内科学大系 56, 中山書店, 東京, 249—256, 1995.
- 5) **Govan JAA**: Ocular manifestations of Alport's syndrome: A hereditary disorder of basement membrane? *Br J Ophthalmol* 67: 493—503, 1983.
- 6) **Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphap S, Vareesangthip K, Laohapand T, Malasitr P, et al**: Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology* 98: 1207—1215, 1991.
- 7) **Timpl R**: Structure and biological activity of basement membrane proteins. *Eur J Biochem* 180: 487—502, 1989.
- 8) **Butkowski RJ, Langeveld JPM, Wieslander J, Hamilton J, Hudson BG**: Localization of the Goodpasture epitope to a novel chain of basement membrane collagen. *J Biol Chem* 262: 7874—7877, 1987.
- 9) **Saus J, Wieslander J, Langeveld JPM, Quinones S, Hudson BG**: Identification of the Goodpasture antigen as the $\alpha 3(IV)$ chain of collagen IV. *J Biol Chem* 263: 13374—13380, 1988.
- 10) **Morrison KE, Germino GG, Reeders ST**: Use of the polymerase chain reaction to clone and sequence a cDNA encoding the bovine $\alpha 3$ chain of type IV collagen. *J Biol Chem* 266: 34—39, 1991.
- 11) **Gunwar S, Saus J, Noelken ME, Hudson BG**: Glomerular basement membrane. Identification of a fourth chain $\alpha 4$, of type IV collagen. *J Biol Chem* 265: 5466—5469, 1990.
- 12) **Mariyama M, Kalluri R, Hudson BG, Reeders ST**: The $\alpha 4(IV)$ chain of basement membrane collagen; isolation of cDNA encoding bovine $\alpha 4(IV)$ and comparison with other type IV collagen. *J Biol Chem* 267: 1253—1258, 1991.
- 13) **Pihlajaniemi T, Pohjolainen ER, Myers JC**: Complete primary structure of the triple-helical region and the carboxyl-terminal domain of a new type IV collagen chain, $\alpha 5(IV)$. *J Biol Chem* 265: 13758—13766, 1990.
- 14) **Oohashi T, Sugimoto M, Mattei MG, Ninomiya Y**: Identification of a new collagen IV chain, $\alpha 6(IV)$, by cDNA isolation and assignment of the gene to chromosome Xq22, which is the same locus for COL4A5. *J Biol Chem* 269: 7520—7526, 1994.
- 15) **Yurchenko PD, Ruben GC**: Basement membrane structure *in situ*: Evidence for lateral asso-

- ciations in the type IV collagen network. *J Cell Biol* 105: 2559—2568, 1987.
- 16) **Yurchenko PD, Ruben GC**: Type IV collagen lateral associations in the EHS tumor matrix. *Am J Pathol* 132: 278—291, 1988.
 - 17) **Barnard K, Burgess SA, Carter DA, Woolley DM**: Three-dimensional structure of type IV collagen in the mammalian lens capsule. *J Struct Biology* 108: 6—13, 1992.
 - 18) **McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ**: Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int* 21: 642—652, 1982.
 - 19) **Wieslauder J, Bars J, Butkowski RJ**: Goodpasture's antigen of glomerular basement membrane localization to non collagenous regions of type IV collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 3838—3842, 1984.
 - 20) **Kleppel MM, Kashtan CE, Butkowski RJ**: Alport familial nephritis: Absence of 28 kilodalton non-collagenous monomers of type IV collagen in glomerular basement membrane. *J Clin Invest* 80: 263—266, 1987.
 - 21) **Zhou J, Barker DF, Hostikka SL**: Single base mutation in $\alpha 5(\text{IV})$ collagen chain gene in Alport syndrome. *Genomics* 9: 10—18, 1991.
 - 22) 矢島保道, 石川祐二郎, 沖坂重邦: 水晶体囊. あたらしい眼科 8: 1359—1367, 1991.
 - 23) **Moses RA**: Accommodation, 298—319, Ed. Moses RA. *Adler's physiology of the eye. Clinical application*, 6th Edition. The CV Mosby Co, St Luis 1975.
 - 24) **Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, Michael AF, Sun TT, Kenney MC**: Human corneal basement membrane heterogeneity: Topographical differences in the expression of type IV collagen and laminin isoforms. *Lab Invest* 72: 461—473, 1995.
 - 25) **Young RW, Ocumpau DE**: Autoradiographic studies on the growth and development of the lens capsule in the rat. *Invest Ophthalmol* 5: 583—593, 1966.
 - 26) **Rafferty NS, Goossens W**: Growth and aging of the lens capsule. *Growth* 42: 375—389, 1978.