

先天緑内障の 1 例における網膜の光学および電子顕微鏡的観察

前田 路子, 溝田 淳, 木村 毅

千葉大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：先天緑内障と診断され、長期間高眼圧の持続した網膜を検索し、高眼圧が血管や細胞に及ぼす影響について観察した。

方 法：光学および電子顕微鏡による観察を行った。

症 例：15 歳, 男子。生下時から先天緑内障と診断され、様々な治療後も両眼高眼圧, 高度の視力障害が継続した。眼痛のためやむなく左眼球摘出術を施行した。対照として悪性腫瘍患者眼 2 例 2 眼を用いた。

結 果：網膜内層は神経線維層, 神経節細胞層は消失し, その部位は Müller 細胞突起に占有されていた。一方, 外層の構築はほぼ正常であった。そして, 網膜全層に

は dense body の散在が観察された。毛細血管は, 表層に近いほど崩壊が顕著であった。動静脈外膜には著しい肥厚があり, 内部には I 型膠原線維の増加や弾性線維の散在が観察された。

結 論：内層の変化の要因は高眼圧の持続とそれによる虚血が最も考えられた。また, 動静脈の病態は眼圧の上昇に対する二次的防御反応と推測された。(日眼会誌 104: 495—507, 2000)

キーワード：先天緑内障, Dense body, 網膜血管異常, 膠原線維, 弾性線維

Light and Electron Microscopic Study of the Retina in a Patient with Congenital Glaucoma

Michiko Maeda-Yajima, Atushi Mizota and Tsuyoshi Kimura

Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine

Abstract

Purpose : The morphological observation of the human retinal changes caused by severely elevated intraocular pressure (IOP) in congenital glaucoma.

Method : Light and electron microscopy.

Subjects : One eye of a 15-year-old boy diagnosed as having congenital glaucoma was obtained after he had suffered from severe visual disturbance and ocular pain because of extensive elevated IOP, corneal leucoma, and exophthalmos.

Results : Ganglion cells and nerve fibers in the inner layer were lost and replaced by Müller cell processes. The cellular elements in the outer layer were regularly arranged, but these cytoplasmic organelles were not very well developed. Most of the cellular elements of the whole retina contained many dense bodies. The retinal capillaries in the nerve fiber layer were lost or severely damaged, but some of

these in the inner plexiform layer were intact. In the retinal arteries and veins marked thickening of the adventitial tissues was observed. These tissues consisted of remarkably increased and irregularly arranged collagen fibers, and a few elastic fibers scattered in some parts.

Conclusion : It appeared that the pathological changes in the inner layer of the retina were caused by ischemia. The retinal vasculature abnormality was thought to be the result of protective reaction against the severely elevated IOP. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 495—507, 2000)

Key words : Congenital glaucoma, Dense body, Retinal vasculature abnormality, Collagen fiber, Elastic fiber

I 緒 言

持続する高眼圧が視神経乳頭に病変を惹き起こすこと

は, 臨床ならびに基礎的研究から広く知られている^{1)~6)}. それに比べて, 網膜の研究は神経節細胞のアポトーシス^{7)~12)}や, 生化学的方面からの研究などで注目されては

別刷請求先: 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学眼科学教室 前田 路子
(平成 11 年 3 月 5 日受付, 平成 12 年 1 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Michiko Maeda-Yajima, M.D. Department of Ophthalmology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

(Received March 5, 1999 and accepted in revised form January 28, 2000)

いる^{13)~17)}が、形態学的研究は未だ比較の少ない。

また、先天緑内障についても、角膜、線維柱帯などの前眼部の観察が主にされており^{18)~22)}、最近では遺伝子の方野まで研究は及んでいるが²³⁾、網膜の詳細な形態学的研究はほとんどなされていない。

今回、生下時に先天緑内障と診断され、以来15年間高眼圧が持続した一患者の網膜、脈絡膜を形態学的に観察した。そして、網膜の内層および外層の病態とともに報告例のほとんどない網膜血管の変化に注目し、光学顕微鏡(光顕)および電子顕微鏡(電顕)による観察を行い、興味ある知見を得たので報告する。

II 症例と方法

1. 症 例

症例 1

既往歴：生下時から両眼眼球突出、牛眼および内反症があり、近医で先天緑内障と診断され当院を紹介受診された。1歳時、眼圧は両眼とも51 mmHg(空圧圧平式電子眼圧計)。両眼に角膜混濁があり、両眼底とも観察不能であった。角膜直径は左右眼とも17 mm。両眼に隅角切開術および内反症の手術を施行し、その後はダイアモックス内服で経過観察していた。10歳時、両眼の充血および眼痛のため両眼に線維柱帯切開術、右眼に全層角膜移植術を施行。眼圧は右眼30 mmHg、左眼40 mmHgとなった。11歳時の角膜径は右眼17 mm、左眼18 mm。眼圧は右眼81 mmHg、左眼59 mmHgに上昇。13歳時に両眼視力光覚、両眼絶対緑内障、強角膜ぶどう腫、癒着性角膜白斑と診断された。本例の眼圧の経過を図1に示す。

家族歴：特記すべき異常所見はなかった。

全身状態・既往歴：特記すべき異常所見はなかった。

現病歴：15歳、男子。両眼視力は光覚(一)、眼圧は右眼

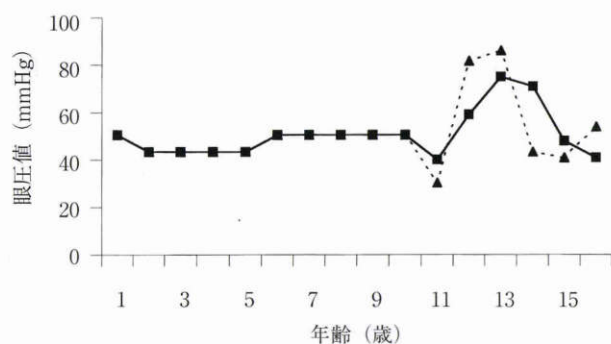


図1 本例の眼圧の経過。

生下時から15歳時まで著明な高眼圧が持続している。—：左眼圧，---：右眼圧

54 mmHg、左眼41 mmHg。両眼角膜は広範囲に実質まで白濁し、血管新生が確認された。瞳孔は透見不能であったが、僅かに虹彩前癒着があり、両眼底とも観察不能。眼球は眼球突出度計(ヘルテル式)で右眼25 mm、左眼26 mm。角膜径は右眼17 mm、左眼18 mmであった。その後、眼痛、頭痛出現。左眼痛増強および美容形成面から、左眼球摘出術を施行され義眼装用となった。

症例 2

72歳、男性。上顎癌。上顎および眼窩内腫瘍摘出時にやむなく眼球摘出術を施行された。摘出前の検眼鏡所見は網膜動脈に中等度の硬化性変化(Scheie II)があった。

症例 3

4歳、男性。網膜芽細胞腫。眼底における白色腫瘍部位は隆起し、眼底全域の2分の1以上を占め、画像診断から充実性腫瘍と診断され、やむなく眼球摘出術を施行された。

2. 方 法

摘出眼球は、直ちに2.5%グルタール・アルデヒド(0.1



図2 本例の視神経乳頭の実体顕微鏡写真。

先天緑内障と診断され、長期間高眼圧のみられた乳頭は顕著な陥凹および白色の色調を呈し萎縮所見が観察される。

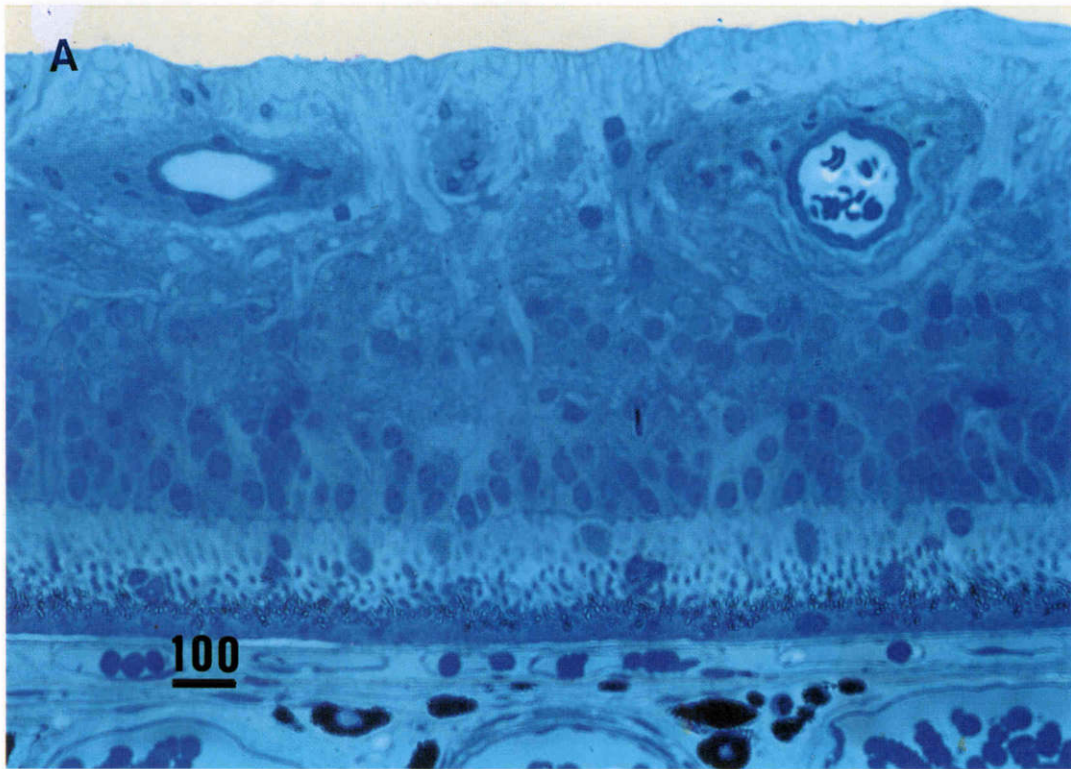


図 3A 本例の網膜全層の光学顕微鏡写真.

網膜動静脈の著明な外膜の肥厚が観察される. 神経線維層, 神経節細胞層は大部分グリア細胞の突起で占有され, 内顆粒層の細胞群の配列も不規則である. 外層および脈絡膜に著変はみられない. 1% トルイジンブルー染色, バーは 100 μ m

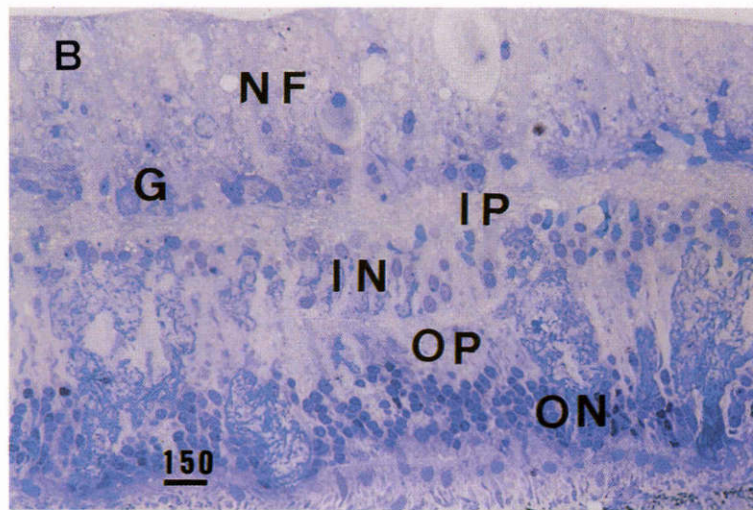


図 3B 74 歳, 対照とした上顎癌患者における後極部網膜の光顕写真.

NF: 神経線維層, G: 神経節細胞層, IP: 内網状層, IN: 内顆粒層, OP: 外網状層, ON: 外顆粒層, PE: 網膜色素上皮層
1% トルイジンブルー染色, バーは 150 μ m

M カコジleitバッファー, pH 7.4) に約 20 分間固定, 赤道部で摘出眼球を二分割し, 実体顕微鏡により眼底を観察した. その後, 同液により 4 時間固定した. そして, 標本作製予定の網膜および脈絡膜, 視神経乳頭部位を細切

して小片とし, これらを同バッファー液で洗浄後, A 群, B 群に分け, A 群は 4 酸化オスミウム後固定, エタノール系列で脱水し, EPOK 812 により包埋した. B 群はタンニン酸染色施行後²⁴⁾, A 群と同様に固定, 脱水, 包埋を

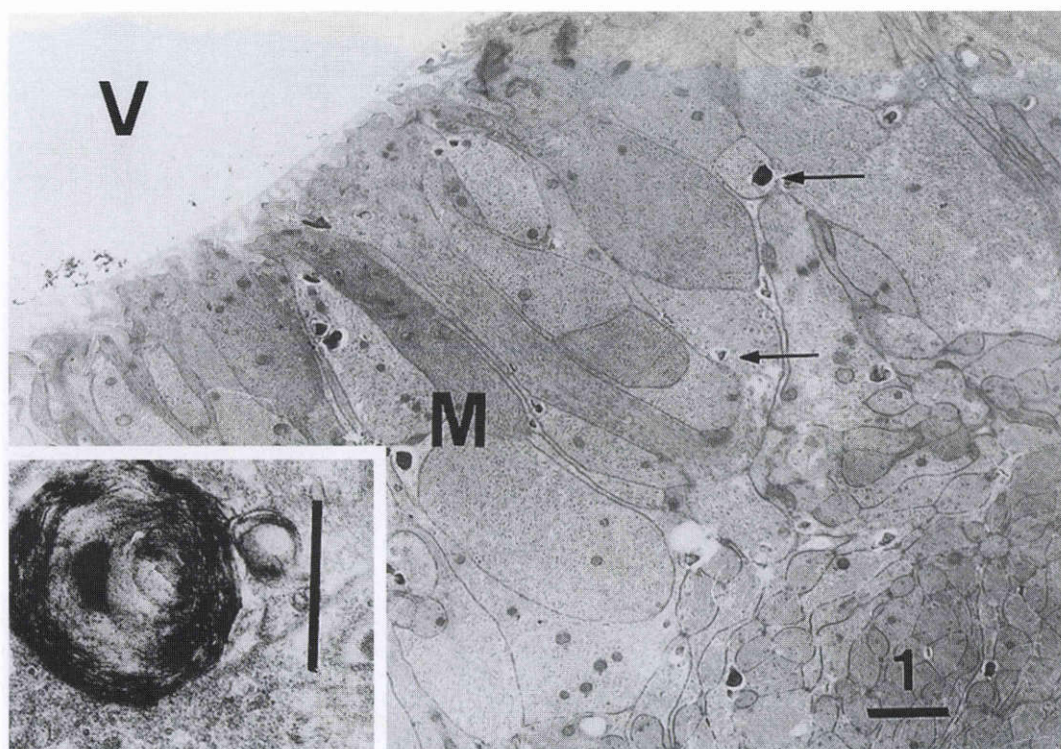


図4 網膜内層の電顕写真.

全体が Müller 細胞(M)の突起で占められている.その細胞質内部には直径約0.2~0.5 μm のdense body(矢印)が多数存在する.それらの多くは膜様構造物に囲まれ,内部が均等の高電子密度物質のものや,挿図に示したごとくミエリン像類似のものから成っている.V:硝子体酢酸ウラン・クエン酸鉛染色,バーは1 μm .挿図,バーは1 μm

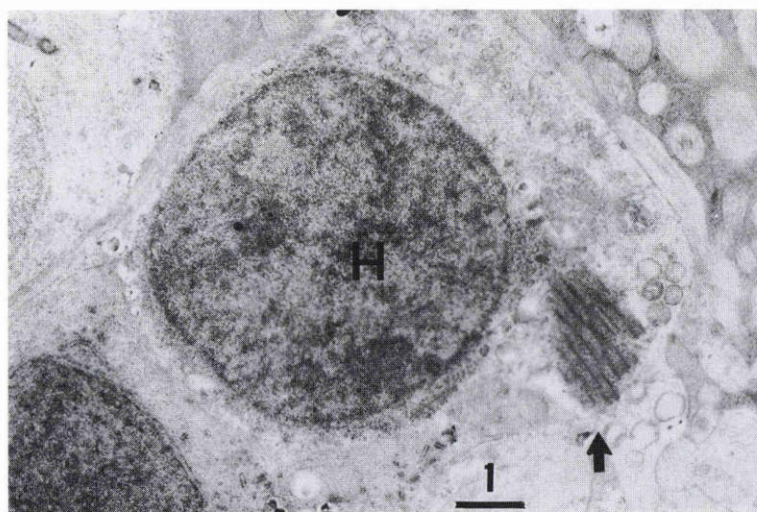


図5 水平細胞(H).

核に凹凸が少なく細胞質内小器官も少ない.矢印は,コルマー小体.同上染色,バーは1 μm

行った.これらの包埋ブロックから1 μm の準超薄切片および70nmの超薄切片を作製し,前者を1%トルイジンブルーにより染色後光顕で観察し,後者を酢酸ウラン・クエン酸鉛を用いて染色し電顕を用いて観察した.

III 結 果

1. 実体顕微鏡所見

後極部の実体顕微鏡写真を図2に示す.視神経乳頭の陥凹は著しく,色調は白色で萎縮所見があった.網膜血管はやや狭細化し,上耳側動静脈は白鞘化を呈している.眼

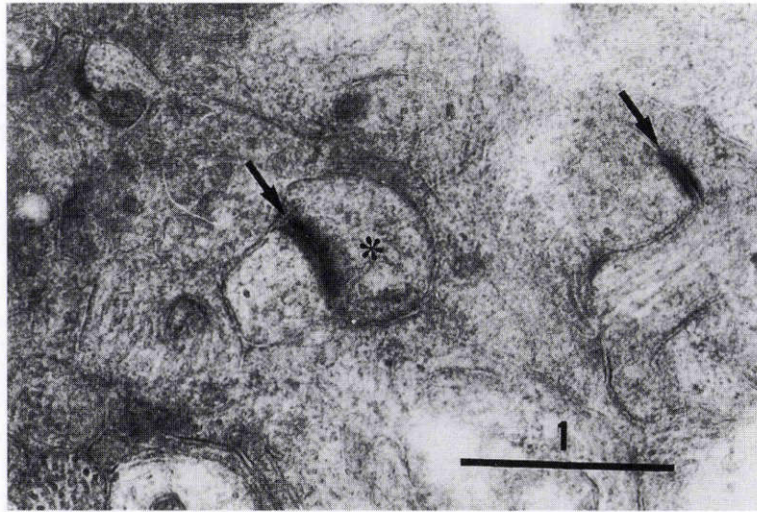


図6 リボンシナプス.

外網状層のリボンシナプス(矢印)に沿って配列するシナプス小胞の変性崩壊像(*印). シナプス結合の状態には異常はみられない. 同上染色, バーは1μm

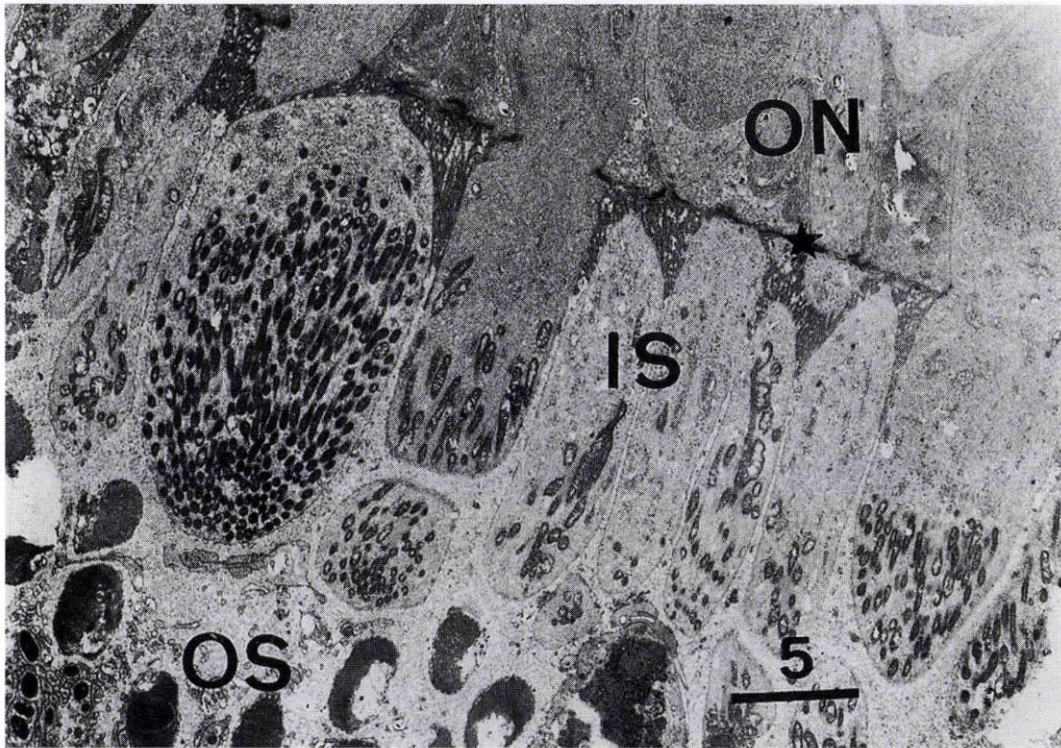


図7 光受容細胞.

内節(IS)のミトコンドリアが変性し高電子密度となっている. 外節(OS)には空胞化, 細胞質内に円形および不定形の dense body が観察される. 星印: 外境界膜, ON: 外顆粒層. 同上染色, バーは5μm

底の色調はやや茶褐色であった.

2. 光顕所見

図3Aは高眼圧の持続した本例の後極部網膜の光顕所見である. 図3Bは対照とした72歳の後極部網膜の光顕写真を示す. 本例では神経線維層, 神経節細胞層などの網膜内層はほとんどグリア細胞突起に占有され, 神経節細胞は存在せず, リンパ球浸潤や炎症細胞もほとんど観

察されない. 内顆粒層の細胞配列はやや不規則となり, 開大した細胞間隙にはグリア細胞突起の伸展がある. 内層の動静脈にはともに外膜肥厚が著しく, 軽度の管腔の狭細もある. 毛細血管は神経線維層に相当する内層にはほとんど観察されないが, 内網状層, 内顆粒層には少ないが存在した. 外網状層は比較的良く保たれている. 外顆粒層および光受容細胞層は光顕レベルで大きな異常はない

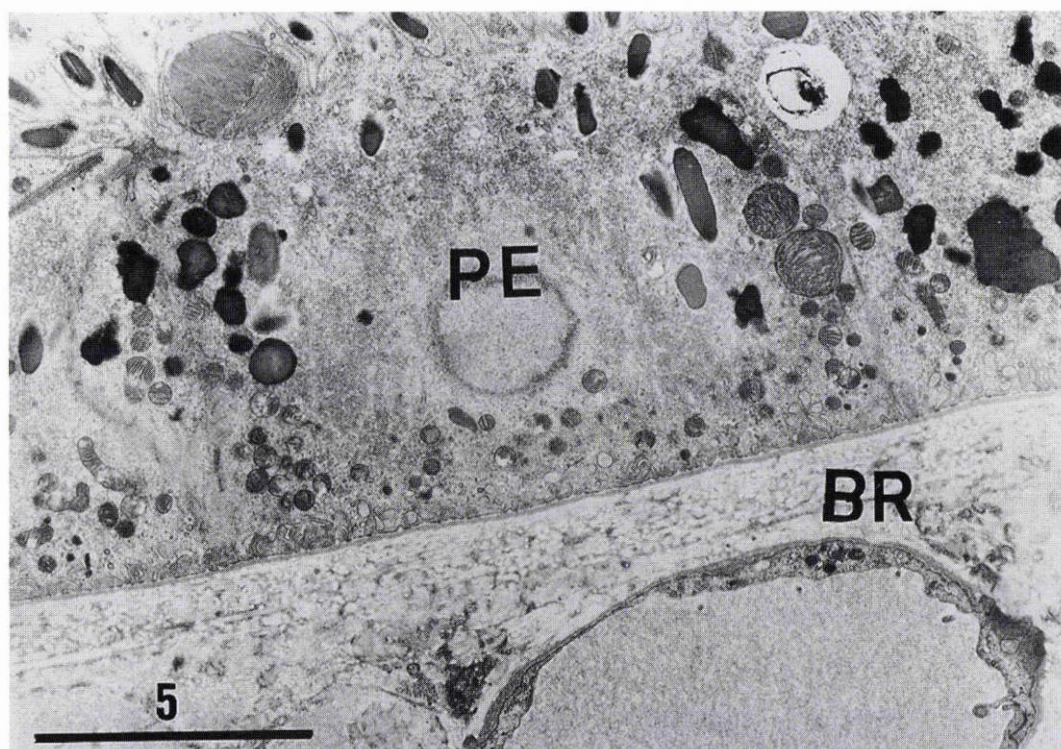


図8 網膜色素上皮細胞(PE)と Bruch 膜(BR), 脈絡膜毛細血管.

網膜色素上皮細胞層の細胞質内小器官に著しい変性像はないが, basal infolding の発達は不良である. Bruch 膜, 脈絡膜毛細血管には特に著しい異常はない. 同上染色, バーは 5 μ m

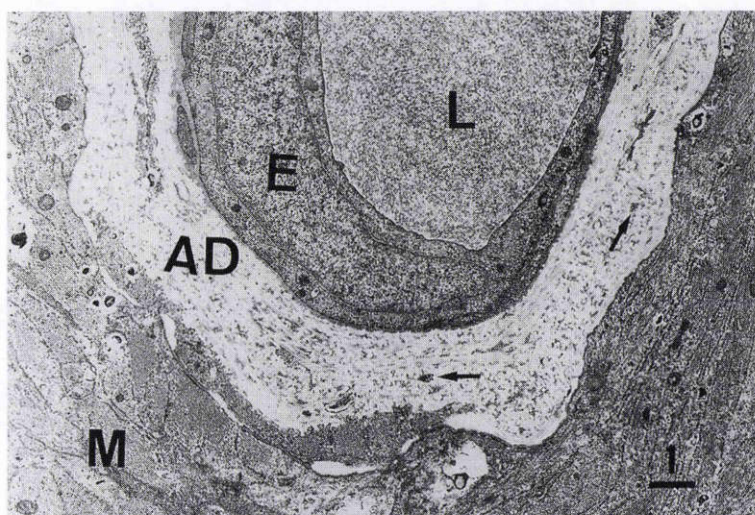


図9 網膜小静脈.

外膜(AD)の著明な肥厚がみられ, その中に膜様構造のない中等度の電子密度の小物質が散在している(矢印). 血管周囲組織は Müller 細胞突起(M)で占められている. E: 内皮細胞, L: 内腔. 同上染色, バーは 1 μ m

が, 外節は変性や消失を起こしているものもある. 網膜色素上皮細胞は扁平ではなく, やや正方形の形態を呈しているが, 1層の配列は保たれており, 重複や遊離などはない.

3. 電顕所見

1) 網膜の細胞要素

図4は図3Aにおける後極部網膜内層の電顕所見で

ある. 内境界膜はほぼ正常構造を示しているが, 内層の神経線維軸索, 神経節細胞は消失しており, 大部分がグリア細胞の突起で占められている. このグリア細胞を観察すると, 核は内顆粒層にあり, 細胞質内には滑面小胞体, グリコーゲン顆粒, 細線維などの構造物が豊富でミトコンドリア, リボゾームなども散在していることから Müller 細胞であると同定される. これらの細胞の細胞質内には

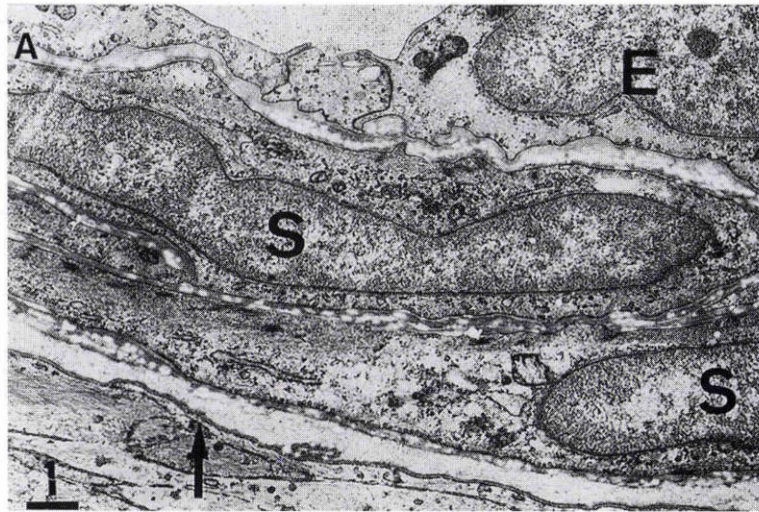


図 10A 対照として用いた 4 歳網膜芽細胞腫眼の網膜動脈。
外膜の肥厚はみられない(矢印). E: 内皮細胞, S: 平滑筋細胞. 同上染色, バーは 1 μm



図 10B 74 歳, 上顎癌患者における硬化性変化を呈した網膜動脈。
中膜の平滑筋細胞は著明に崩壊しているが, 外膜の肥厚はみられない(星印). E: 内皮細胞, S: 平滑筋細胞.
同上染色, バーは 1 μm

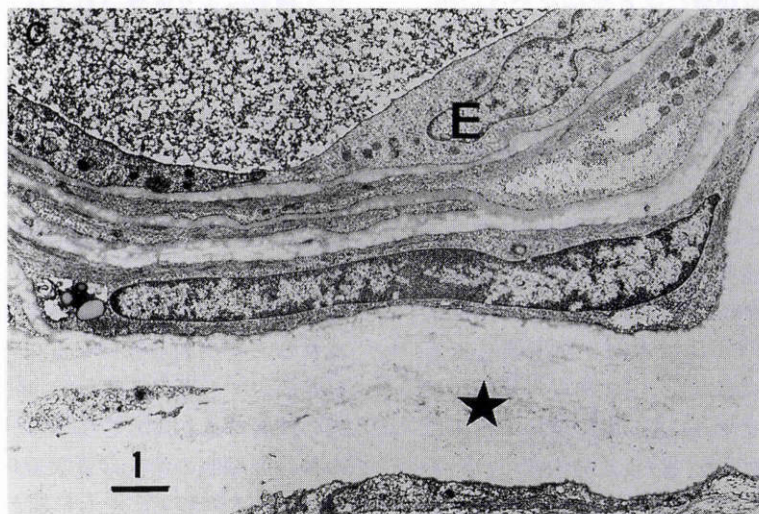


図 10C 本例の網膜小動脈。
外膜の著明な肥厚がみられる(星印). 同上染色, バーは 1 μm

直径約 0.2~0.5 μm のほぼ円形ないし不定形の内部が均等無構造の高電子密度の物質から成っている dense body が多数散在しており、多くは膜様構造物に包まれていた。これらの中には、膜様物質が渦巻き状を呈するミエリン像類似の形態の dense body も観察される。

図 5 は水平細胞である。核には凹凸はなく、細胞内小器官は少なく、Müller 細胞突起内と同様の dense body がある。このような所見は内顆粒層の細胞全体に観察される。また、外網状層には多数のリボンシナプスがあり、その周囲にはシナプス小胞が観察される。図 6 はこれらのシナプス小胞の内部が変性し、膜構造の崩壊もあることを示している。しかし、シナプス結合部位には異常はない。次に、図 7 に示す視細胞内節ではミトコンドリアが高電子密度となっており、外節には軽度の空胞化が観察される。これらの細胞質内にも dense body が存在するが、他には著変は呈していない。また、図 8 のごとく、網膜色素上皮細胞層では細胞質内小器官はほぼ正常であるが、basal infolding の発達は不良である。そして Bruch 膜、脈絡膜毛細血管はほぼ正常構造を呈している。

4. 網膜血管

網膜静脈は、外膜組織が著しく肥厚している(図 9)。この外膜組織内には膜様構造を持たない中等度の電子密度の顆粒状物質が観察された。

正常の網膜動脈像、および硬化性変化を起こした網膜動脈像を対照として示す(図 10 A, B)。正常の外膜には肥厚はない(図 10 A)。動脈硬化のものでは、中膜の筋細胞の著明な崩壊があるが、正常とともに外膜に肥厚はない(図 10 B)。そして、本例の網膜動脈では外膜の肥厚が顕著で、管腔がやや狭細化している(図 10 C)。これらの外膜には直径約 45 nm の I 型の膠原線維が著しく増加し、かつ密集し(図 11)、膠原線維にはタンニン酸で染色される小顆粒状物質が付着していた。さらに、これらの I 型膠原線維は中膜における筋細胞間の基底膜物質内にもいくつか確認される。また、内皮細胞には著変はなかったが、平滑筋細胞に部分的に変性が観察される。そして、この膠原線維の密集している所を観察すると、挿図のごとく正常と異なり、配列が不規則になっている。また、乳頭近くの動脈壁は図 12 で示したごとく、肥厚した外膜組織内に弾性線維の配列が観察される。この拡大所見では、挿図に示したように均等に染色される板状物質の周囲に円形の高電子密度の小斑状無構造物質が確認された。毛細血管に関しては、神経線維層、神経節細胞層に相当する内層にはほとんど存在せず、図 13 A に示すような崩壊したものが僅かに残存しているに過ぎない。これらの管壁には基底膜物質のみしか残存せず、Müller 細胞突起の侵入によって多くの枝分かれがあった。また、この内部にはいくつかの空胞形成が観察されているが、管腔自体は消失している。これに対し、内網状層の毛細血管は図 13 B に示したごとく、内皮細胞の肥大により管腔は狭小化してい

るが、内皮細胞・周辺細胞とも細胞質内小器官に著変はない。また、基底膜物質は非薄であり、空胞形成もあるが変性所見はない。

IV 考 按

本症例は、組織学的には網膜血管と網膜内層に著変があったが、end stage であり、初期の高眼圧と血管、神経節細胞の関係を観察することはできなかった。したがって、これらが先天緑内障に由来する長期の高眼圧による変化であるかが問題となる。この症例はすでに生下時に先天緑内障と診断されていたが、以来 15 年の経過があり、著しい高眼圧の持続があり、前眼部病変も高度で、数回の手術も施行されたため、この病変の原因としては、手術を含めた炎症、先天緑内障の網膜の未熟性、持続した高眼圧による変化などが考えられる。まず炎症に関しては、摘出眼球の実体顕微鏡所見には、網膜全層に障害を残すような変性や炎症の存在や、それらの既往を疑わせる変性所見などはなく、眼底周辺部にも硝子体内増殖組織や癒痕化は観察されなかった。さらに、組織学的に炎症や変性が原因であると考えると、網膜内層のみに病変が局限することなく全層に及ぶとみられ、長期の経過を経ても、視細胞や網膜色素上皮細胞層に病変が残存すると考えられるが、本例にはこれらの所見はなかった。そして網膜血管においても、内皮細胞は再生の可能性があるが、中膜にはほとんど変化はなく、外膜のみに著しい病変が生じていた。これらのことから、今回観察した網膜に重篤な炎症やその既往があったなどとは考えにくい。また、先天的に神経節細胞やそれらの軸索が消失した状態であったかどうかは、先天的緑内障の網膜の詳細な形態学的研究がないため不明である。しかし、網膜の血管は耳側でも発達しており、その構成は外膜を除いてほぼ正常であった。さらに神経節細胞を障害、消失させた実験的報告^{25)~29)}では網膜内層が極めて非薄となっているが、本例ではグリア細胞により置換されてはいるが、その厚さはほぼ正常である。このような理由から、網膜自体の発達が未熟のために内層のみが未発達であったとは考えにくい。これらの観察結果から、今回の網膜および血管の変化は高眼圧の持続の影響によるのではないかと推測された。

緑内障の乳頭部の形態学的研究では神経線維が消失し、アストロサイトを主とするグリア細胞がその部位を占有することが知られている^{1)~5)30)31)}。一般に、網膜の様々な細胞が崩壊すると、Müller 細胞の突起により置換されることが知られている。これまでも網膜の神経節細胞が消失する過程において、細胞間隙が Müller 細胞の突起の伸展により補填される例が報告^{30)~36)}されている。この神経節細胞の消失は先天緑内障でも確認され¹⁸⁾、緑内障における網膜障害でも早期から現れるとの報告³⁷⁾もある。今回観察された網膜においても神経節細胞、軸索が消失し、グリア細胞の突起によって置換されていた³²⁾³⁸⁾。こ

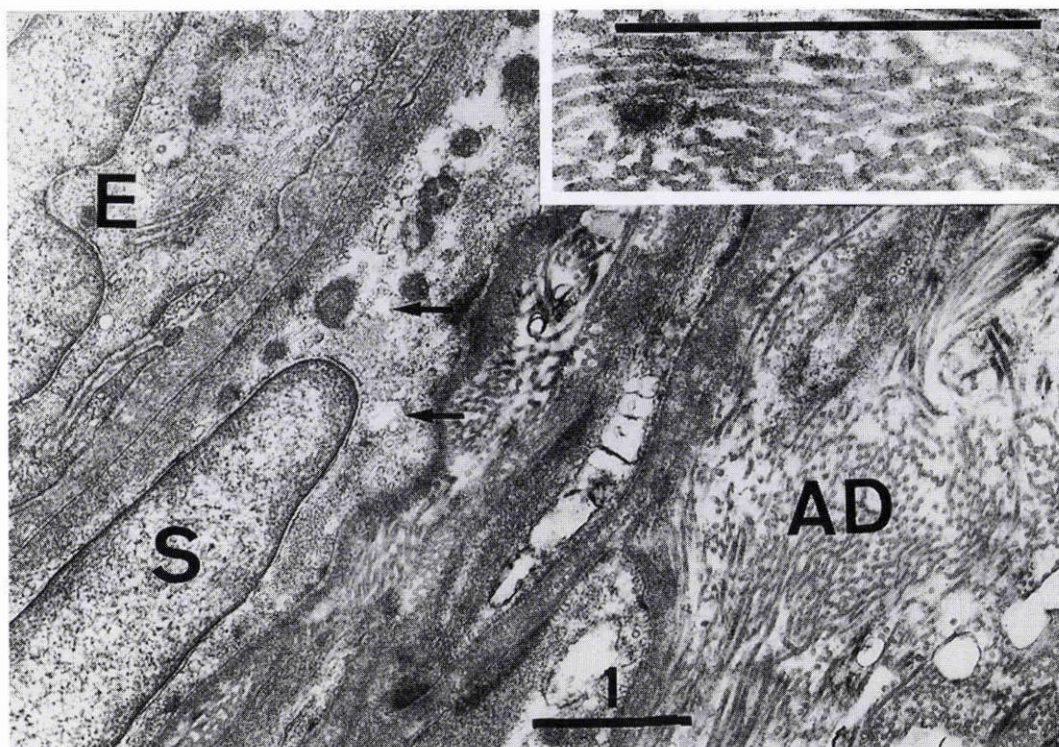


図 11 網膜動脈.

肥厚した外膜(AD)には不規則に配列したI型膠原線維の密集がみられ、この部位では平滑筋細胞(S)の変性も観察される(矢印).細胞質は低電子密度となり小器官は変性し、それらの間隙は開大している.挿図は外膜膠原線維の拡大像.それらの配列は正常と異なり不規則になり、線維には周期性のある縞状の構造物がみられる.タンニン酸染色,バーは1 μ m.挿図,バーは1 μ m

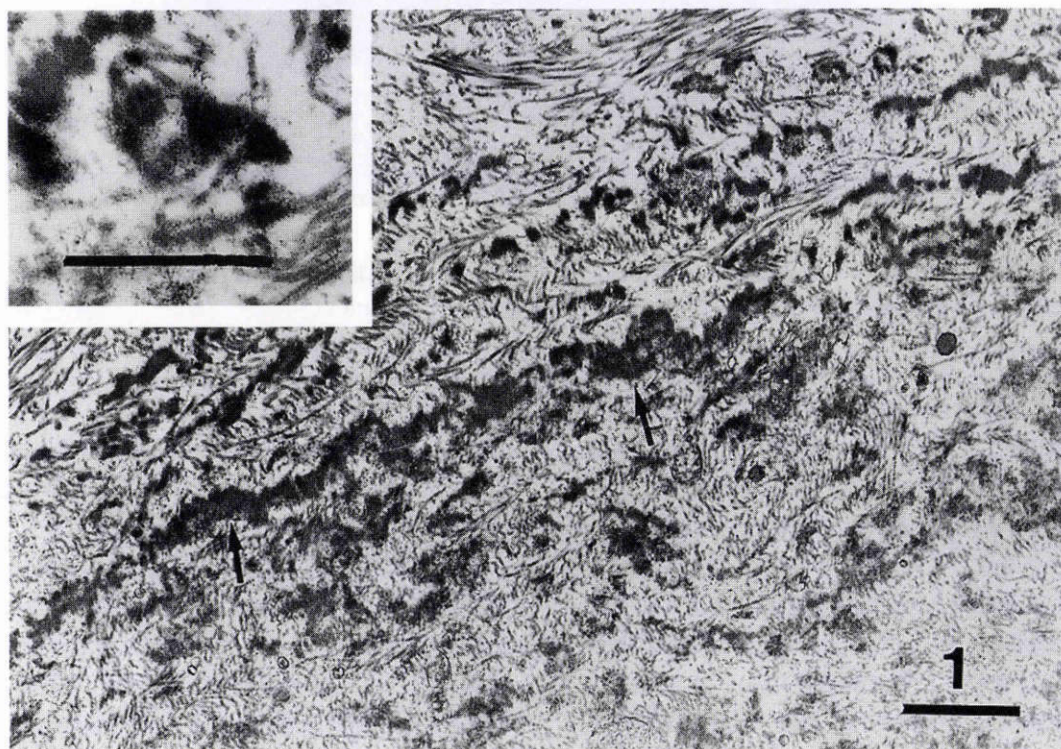


図 12 網膜動脈外膜内の弾性線維(矢印).

挿図はこれらの弾性線維の拡大像である.均等に染色される板状物質の周囲に円形の小板状無構造物質がみられる.タンニン酸染色,バーは1 μ m.挿図,バーは1 μ m

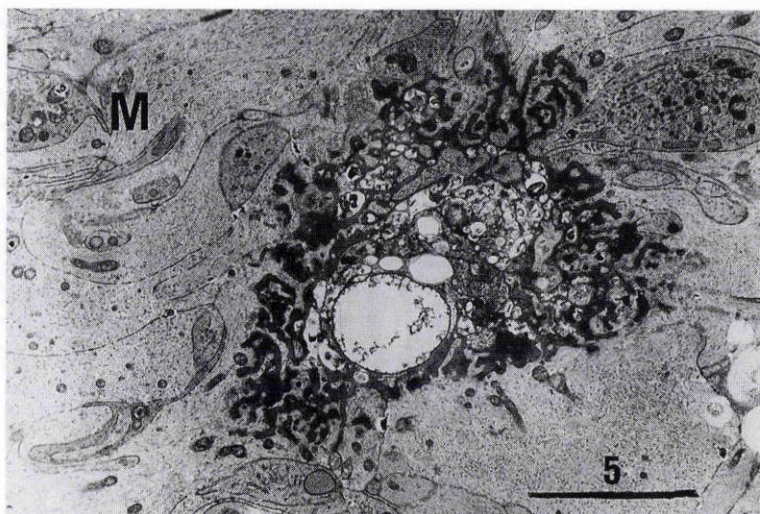


図13 網膜表層における崩壊過程の毛細血管.

管腔は閉塞, 基底膜物質は空胞形成および Müller 細胞突起(M)によって侵蝕され, 分岐し分断されている. 酢酸ウラン・クエン酸鉛染色, バーは5 μm

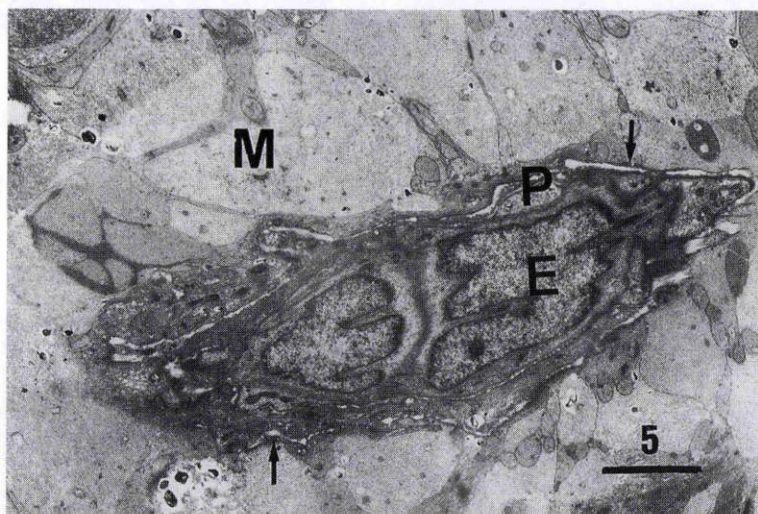


図14 内網状層の網膜毛細血管.

内皮細胞(E)の肥大がみられるが, 細胞質内小器官に異常はない. 基底膜物質(矢印)は非薄となっている. P: 周辺細胞, M: Müller 細胞突起. 酢酸ウラン・クエン酸鉛染色, バーは5 μm

のグリア細胞の細胞質内小器官を調べてみると, 微絨毛, 滑面小胞体, 細線維, グリコーゲン顆粒などが豊富に存在し, 内顆粒層に核があることから, Müller 細胞であると同定された^{30)~34)}. また, 組織学的に神経節細胞の消失, 空胞の形成などを確認し³⁵⁾, これによる網膜の非薄化は表層においてより著明であり, これは網膜全体に起こる変化であるとの報告²⁾もあるが, 今回の症例では, 神経線維層自体の厚さは, 神経節細胞や軸索が消失しても Müller 細胞突起の伸展により補填されるため, やや非薄化がある程度であった. このような神経節細胞や神経線維の変性は, 最近の組織化学的研究では大部分アポトーシスからくと報告^{7)~12)}されている. 通常アポトーシスでは, 核濃縮や核の断片化, アポトーシス細胞などが観察さ

れ^{39)~41)}, 加齢性的変化でも起こる⁴¹⁾との報告もある. しかし, 今回の症例はいわゆる end stage であり, 網膜内層は Müller 細胞突起で占有され, 神経節細胞の変性像やアポトーシスを観察することはできなかった.

次に, 脈絡膜の循環について注目してみると, 本症例の網膜の変化は, 内層に高度で, 外層ではリボンシナプスの軽度の変性はあったものの, 他には著変がないことが特徴的であった. これは, 先天緑内障でも光顕で確認されている¹⁸⁾. この網膜障害が, 循環障害が原因と考えた場合, 高眼圧による障害は, 脈絡膜血管系が影響するとする報告⁶⁾⁴²⁾もあるが, 今回の研究では, 脈絡膜には毛細血管を含め著変はなかった. これらの結果から, 1例報告ではあるが, 持続する高眼圧は網膜外層や脈絡膜に形態学的に

は顕著な変化を起こさないことが推測される。

また、本症例で興味深いのは毛細血管の変化である。正常の毛細血管は、内皮細胞、周辺細胞、基底膜物質から成り、直径 4~7 μm の管腔をもち⁴³⁾、周囲は通常 Müller 細胞の突起に囲まれる³⁹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。今回、神経節細胞層にある毛細血管は崩壊、消失し、その部位は Müller 細胞の突起により占められていた³⁹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。内網状層および内顆粒層の毛細血管は減少してはいるが、残存したものでは虚血状態の初期と同様に^{35)38)43)~45)}内皮細胞は肥大しているものの、比較的活性な形態を呈していた。諫山⁴⁶⁾は緑内障の中期以降における網膜毛細血管数の減少を報告している。今回の著者らの研究では、部位により毛細血管数の減少が著しく、これは end stage の網膜状態を表しているとして推測される。

そして、今回の観察では、網膜動脈にも顕著な変化が観察された。それは動脈は外膜肥厚が著しいという点である。通常、網膜動脈は乳頭から走行、第一分枝以降その外膜は薄く、外膜内の膠原線維もやや疎である。他に網膜動脈壁に膠原線維が増加する疾患としては動脈硬化症があるが⁴⁵⁾⁴⁷⁾、この場合は主に中膜に膠原線維の増加と平滑筋細胞の崩壊が起こる。そして、その外膜の厚さは正常と比べて著変はない。しかし、今回観察した動脈外膜には、付着物とともに I 型膠原線維が密集し、かつ、それらの配列が不規則であった。そして、中膜内の平滑筋細胞には、腎性高血圧網膜症でもみられる⁴⁸⁾ような変性、崩壊があったがきわめて軽度であった。これら外膜の構成要素を検討するものとして、タンニン酸染色施行後の電顕による観察が有効である³⁷⁾。通常血管外膜には、I 型膠原線維と細網線維と呼ばれる III 型の膠原線維が存在する。これらは 60~70 nm の周期性横紋をもち、膠原線維の束の規則的配列として観察される³⁹⁾⁴⁴⁾。今回、著者らが観察したものは、免疫染色は施行していないが^{49)~52)}、大きさからいって I 型の膠原線維とみなされた。また、この膠原線維の密集は篩状板前の動脈壁にも確認された。この篩状板での膠原線維の増加については以前から報告⁵³⁾があり、それらとともに細胞外基質成分であるプロテオグリカンが篩状板における乳頭陥凹の形成、伸展に重要な役割を果たしているとする報告⁵⁴⁾⁵⁵⁾もある。さらに興味ある所見として、乳頭周囲の動脈には外膜内に弾性線維の散在があった⁴⁵⁾。通常でも乳頭周囲の動脈壁には、時々弾性線維の残存がある⁴⁷⁾。しかし、これらは主として内皮細胞層下であり⁴⁵⁾、外膜に存在することはほとんどない。したがって、この外膜膠原線維の増加および弾性線維の散在は、高眼圧という機械的圧迫による血管内腔閉塞に対する血管壁の防御反応と推測される。先天緑内障の線維柱帯や角膜内皮における膠原線維の増加は確認されているが^{18)~22)}、このような顕著な網膜動脈の変化の詳細な報告がなく、興味深い所見であると考えられる。

また、本例では網膜全層の細胞において dense body

の散在が確認された。この dense body は、今回の観察結果から二通りの成立過程があると思われる。第一に Müller 細胞の突起内に観察された dense body である。この Müller 細胞は突起が伸展しており、細胞質内小器官に萎縮所見は全くなかった。そのため、この dense body は細胞内蛋白の再吸収物が集積したもの⁵⁶⁾と同様のものではないかと推測される。一方、それ以外の細胞は細胞内小器官が少なく、その部位にある dense body は神経節細胞障害の一つの証明であるとされ⁵⁷⁾、網膜変性のごく初期に視細胞にあるもの³⁰⁾や、細胞の崩壊過程の証明であるとする報告⁴⁶⁾もある。これは網膜の虚血による低酸素状態にもあり³⁵⁾⁵⁸⁾、網膜の細胞要素の不活性化状態の証明になるであろう。また、内顆粒層より外層の細胞群は Müller 細胞を除きいずれも核が丸みをおび、細胞質内小器官は少なく、細胞代謝の不活発な様相を呈していた。これらの細胞の形態やリボンシナプスにおけるシナプス小胞の変性、崩壊から、この変化が刺激の伝導系にも影響を与えていることが推測された。なお、このような伝導系の変性は、網膜の虚血性変化の研究でも観察され³⁵⁾、緑内障の末期における網膜の変化であることが推測された。

稿を終えるに当たり、ご校閲を賜りました千葉大学医学部眼科学教室安達恵美子教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Quigley HA, Davis EB, Anderson DR: Descend optic nerve degeneration in primates. Invest Ophthalmol Vis Sci 16: 841-849, 1977.
- 2) 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障視野障害に伴う網膜病理組織変化の検討. 日眼会誌 90: 96-108, 1986.
- 3) 内藤幸江: ネコ視神経における正常および変性視神経線維の定量的分析. 眼紀 35: 983-989, 1984.
- 4) 浅井利通, 勝盛紀夫, 溝上国義: 緑内障眼における網膜神経節細胞障害. 日眼会誌 91: 1204-1213, 1987.
- 5) Lampert PW, Vogel MH, Zimmerman LE: Pathology of the optic nerve in experimental acute glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 7: 199-213, 1968.
- 6) François J, Neetens A: Functional importance of the anterior optic nerve supply. Ophthalmologica 168: 122-127, 1974.
- 7) Wax MB, Tezel G, Edward PD: Clinical and ocular histopathological findings in a patient with open angle glaucoma. Ophthalmology 116: 993-1001, 1998.
- 8) Levin LA, Louhab A: Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 114: 488-491, 1996.
- 9) 村上 晶, 沖坂重邦: 緑内障視神経障害における神経細胞死機構. 日眼会誌 102: 645-653, 1998.
- 10) Lolley RN, Rnong H, Craft CM: Linkage of photoreceptor degeneration by apoptosis with inherited defect in phototransduction. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 358-362, 1994.

- 11) **Chang CJ, Lai WW, Edward DP, Tso MO** : Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans. *Arch Ophthalmol* 113: 880—886, 1995.
- 12) **Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ** : Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 774—786, 1995.
- 13) **Oberhoff P, Hockwin O** : The ATP content of the retina in relation to the blood circulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 178: 329—332, 1969.
- 14) **Kanno C, Ishiguro S, Shiono T, Kikuchi M, Tamai M** : Decrease of opsin content in the developing rat photoreceptor cells by systemic administration of L-glutamate. *Cell Struct Funct* 16: 399—403, 1991.
- 15) **Greenberger LM, Besharse JC** : Stimulation of photoreceptor disc shedding and pigment epithelial phagocytosis by glutamate, aspartate, and other amino acids. *J Comp Neurol* 239: 361—372, 1985.
- 16) **加藤 聖, 安井裕子, 高寺恒雄** : アミノ酸交換輸送系を介したグルタミン酸誘発神経・グリア細胞死の機構. *実験医学* 11, 17(増刊) : 182—187, 1993.
- 17) **Louzada -JP, Dias JJ, Santos WS, Lachat JJ, Bradford HF, Coutinho-NJ** : Glutamate release in experimental ischemia of the retina: An approach using microdialysis. *J Neurochem* 59: 358—363, 1992.
- 18) **Wright JD, Robb RM, Dueker DK, Boger WP** : Congenital glaucoma unresponsive to conventional therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 20: 172—179, 1983.
- 19) **Dowling JL, Albert DM, Nelson LB, Walton DS** : Primary glaucoma associated with iridotrabeular dysgenesis and ectropion uveae. *Ophthalmology* 92: 912—921, 1985.
- 20) **Maul E, Strozzi L, Munoz C, Reyes C** : The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 89: 667—673, 1980.
- 21) **Broughton WL, Fine BS, Zimmerman LE** : Congenital glaucoma associated with a chromosomal defect. *Arch Ophthalmol* 99: 481—486, 1981.
- 22) **Lin J, Sun W, Li E, Wang S, Bai J, Yang H** : Ultrastructural observation of the anterior chamber angle tissues in congenital glaucoma. *Yen Ko Hsueh Pao* 10: 50—56, 1994.
- 23) **Verbraak FD, Pogany K, Pilon JW, Mooy CM, de France HF, Hennekam RC, et al** : Congenital glaucoma in a child with partial 1q duplication and 9p deletion. *Ophthalmic Paediatr Genet* 13: 165—170, 1992.
- 24) **木村 毅, 前田修司, 黒滝淳二** : 硝子体内脈絡膜悪性黒色腫とその硝子体網膜接合部の微細構造. *あたらしい眼科* 5: 1027—1033, 1988.
- 25) **Otori Y, Wei JY, Barnstable CJ** : Neurotoxic effects of low doses of glutamate on purified rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 971—981, 1998.
- 26) **Maguire G, Simko H, Weinreb RN, Ayoub G** : Transport-mediated release of endogenous glutamate in the vertebrate retina. *Pflugers Arch* 436: 481—484, 1998.
- 27) **Sandmann D, Englemann R, Peichl L** : Starburst cholinergic amacrine cells in the tree shrew retina. *J Comp Neurol* 389: 161—176, 1997.
- 28) **Lehre KP, Davanger S, Danbolt NC** : Localization of the glutamate transporter protein GLAST in rat retina. *Brain Res* 744: 129—137, 1997.
- 29) **Kalloniatis M, Napper GA** : Glutamate metabolic pathways in displaced ganglion cells of the chicken retina. *J Comp Neurol* 367: 518—536, 1996.
- 30) **宇賀茂三, 勝目紀久子** : 人眼網膜 Müller 細胞の形態と機能. *日眼会誌* 73: 1632—1642, 1969.
- 31) **生井 浩, 宇賀茂三, 中尾文紀** : 病的眼球網膜のグリア細胞に関する電子顕微鏡的研究. *眼紀* 18: 898—907, 1967.
- 32) **Uga S, Ikui H** : Fine Structure of Müller cells in the human retina as revealed by ruthenium red treatment. *Invest Ophthalmol* 13: 1041—1045, 1974.
- 33) **Uga S, Smelser GK** : Comparative study of the fine structure of retinal Müller cells in various vertebrates. *Invest Ophthalmol* 12: 434—448, 1973.
- 34) **Uga S, Smelser KG** : Electron microscopic study of the development of retinal Müllerian cells. *Invest Ophthalmol* 12: 295—307, 1973.
- 35) **Ashton N, Dollery CT, Henkind P, Hill DW, Paterson JW, Ranalho PS, et al** : Focal retinal ischemic ophthalmoscopic circulatory and ultrastructural changes. *Br J Ophthalmol* 50: 281—384, 1966.
- 36) **Iwata K, Kurosawa A, Sawaguti S** : Wedge-shaped retinal nerve fiber layer defects in experimental glaucoma preliminary report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 184—189, 1985.
- 37) **Hayreh SS** : Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. *Br J Ophthalmol* 54: 289—311, 1970.
- 38) **Bloodworth JM, Molitor DL** : Ultrastructural aspects of human and canine diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol* 4: 1037—1048, 1965.
- 39) **Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ** : Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 774—786, 1995.
- 40) **Stuart JM** : Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol* 8: 28—37, 1997.
- 41) **Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J** : Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human

- glucomatous eyes. 41: 84—88, 1997.
- 42) 宇山昌延: 高血圧性網膜症における眼内血管の病変についての病理組織学的研究とくに脈絡膜血管の病変について. 日眼会誌 79: 357—370, 1975.
- 43) 野村恒民, 生井 浩: 網膜毛細血管硬化“Capillary-sclerosis retinae”の提唱とその概念. 眼紀 20: 879—885, 1969.
- 44) Ikui H, Mimatsu K, Sugi K, Tominaga Y: Histological studies of vascular changes in the retina in hypertension. Light and electron microscopic investigations. Jpn J Ophthalmol 8: 35—62, 1964.
- 45) 生井 浩, 三松高明, 杉 健児, 富永佳也, 松隈 達, 加納正昭: 高血圧眼底病変の病理組織学的研究. 日眼会誌 67: 582—604, 1963.
- 46) 諫山義正: 緑内障における視神経乳頭の病理. 三島 濟一, 他(編): 眼科 Mook 9 緑内障の診察, 金原出版, 東京, 99—113, 1979.
- 47) 木村 毅: 老人の血管変化と高血圧, 動脈硬化, 三島 濟一, 他(編): 眼科 Mook 29 老人と眼. 金原出版, 東京, 169—198, 1986.
- 48) 生井 浩, 猪俣 孟, 野村恒民, 木村一雄: 腎炎網膜症における網膜血管病変の組織学的再検討. 日眼会誌 76: 352—358, 1972
- 49) Konomi H, Hayashi T, Sano J, Terato K, Nagai Y, Arima M, et al: Immunohistochemical localization of type I, III, and IV collages in the sclera and choroid of bovine, rat, and normal and pathological human eyes. Bio Res 4: 451—458, 1983.
- 50) Hernandez MR, Luo XX, Andrzejewska W, Neufeld AH: Age-related changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head. Am J Ophthalmol 107: 476—484, 1989.
- 51) Hernandez MR, Igoe F, Neufeld HA: Extracellular matrix of the human optic nerve head. Am J Ophthalmol 102: 139—148, 1986.
- 52) Hernandez MR, Wang N, Hanley NM, Neufeld AH: Localization of collagen types I and IV mRNAs in human optic nerve head by *in situ* hybridization. 32: 2169—2177, 1991.
- 53) Anderson DR, Hendrickson A: Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. Invest Ophthalmol Vis Sci 13: 771—783, 1974.
- 54) Sawaguchi S, Yue BY, Fukuchi T, Iwata K, Kaiya T: Sulfated proteoglycan in the human lamina cribrosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 33: 2388—2398, 1992.
- 55) Sawaguchi S, Yue BY, Fukuchi T, Iwata K, Kaiya T: Age-related changes of sulfated proteoglycans in the normal human optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci 32 (suppl): 873, 1991.
- 56) James JA, Ashworth MD: Some features of glomerular filtration and permeability revealed by electron microscopy after intraperitoneal injection of dextran in rats. Am J Pathol 38: 515—521, 1961.
- 57) Nakane PK, Kawaoi A: Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation.
- 58) Gasterland D, Tanishima T, Kuwabara T: Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 838—846, 1978.