

Sturge-Weber 症候群に伴う緑内障について組織学的検討を行った 1 例

赤羽 典子¹⁾, 浜中 輝彦²⁾¹⁾東邦大学医学部眼科学第二講座 ²⁾日本赤十字社医療センター眼科

要 約

目 的：Sturge-Weber 症候群に伴う緑内障の発症機序について組織学的に検討した。

症 例：10 歳，男児。右眼眼圧コントロール不良のため線維柱帯切除術を施行し，組織片を光学顕微鏡および透過電子顕微鏡で観察した。

結 果：組織学的所見において特徴的なのは毛様体筋の前方付着と Schlemm 管が存在していないことであった。また，傍 Schlemm 管結合組織(juxtacanalicular connective tissue, JCT)の間隙は消失しており，その部位には管腔構造物や結合組織が占領していた。Schlemm 管，JCT に相当する部位には周皮細胞を有するも

のと有さない 2 種類の管腔構造があった。

結 論：本症例における眼圧上昇の主な原因は，Schlemm 管および JCT の発生異常によると考えられた。また，隅角の組織的所見から，本症における緑内障の原因として中胚葉と神経堤(神経外胚葉)の双方を含めた発生異常が関与していると考えられた。(日眼会誌 105：705—710, 2001)

キーワード：Sturge-Weber 症候群，緑内障，Schlemm 管，傍 Schlemm 管結合組織，組織学的検討

Histopathological Study of a Case with Glaucoma Due to Sturge-Weber Syndrome

Noriko Akabane¹⁾ and Teruhiko Hamanaka²⁾¹⁾Second Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Japanese Red Cross Medical Center

Abstract

Purpose : To investigate by histopathology the cause of secondary glaucoma due to Sturge-Weber syndrome.

Case : A 10-year-old boy with Sturge-Weber syndrome and glaucoma in the right eye is reported. Trabeculectomy was performed because of uncontrolled intraocular pressure and the trabeculectomy specimen was examined histologically by both light and electron microscopy.

Results : Histological examination of the trabeculectomy specimen showed the ciliary muscle dislocated anteriorly and there was no Schlemm's canal. The spaces in juxtacanalicular connective tissue(JCT) were replaced by vascular structures and connective tissue. There were two kinds of

vascular structures, one where the endothelium was surrounded by pericytes and the other where it was not surrounded by pericytes.

Conclusions : Developmental abnormalities of Schlemm's canal and JCT may have caused glaucoma in this case. These observations suggested that development of both mesoderm and neural crest might be involved in the pathogenesis of glaucoma due to Sturge-Weber syndrome. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 705— 710, 2001)

Key words : Sturge-Weber syndrome, Glaucoma, Schlemm's canal, Juxtacanalicular connective tissue, Histopathology

I 緒 言

Sturge-Weber 症候群において緑内障発生率は約 30%と高率とされ¹⁾，その発症機序は主に 2 大成因として上強膜静脈圧の上昇²⁾³⁾，隅角の発生異常⁴⁾が挙げられてい

るが，その他にも様々な説があり依然明らかにされていない。

今回，著者らは Sturge-Weber 症候群に伴う緑内障の 1 例に線維柱帯切除術を施行し，それによって得られた隅角組織を観察する機会を得たので，病理学的検索に発

別先請求先：150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22 日赤赤十字社医療センター眼科 浜中 輝彦
(平成 12 年 8 月 23 日受付，平成 13 年 4 月 9 日改訂受理)

Reprint requests to : Teruhiko Hamanaka M.D. Department of Ophthalmology, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150-8935, Japan

(Received August 23, 2000 and accepted in revised form April 9, 2001)

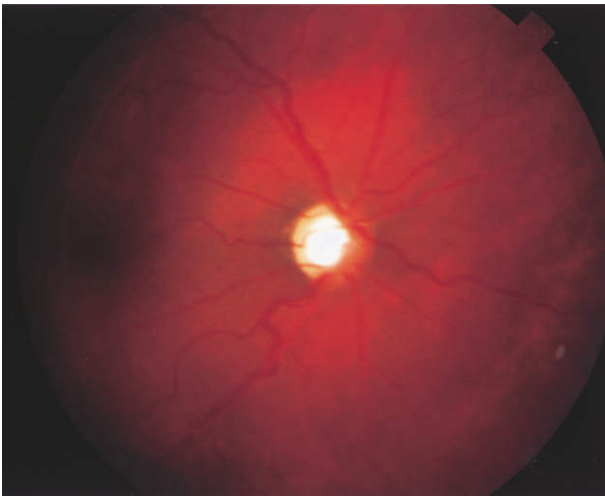


図 1 右眼の眼底写真。
緑内障性視神経乳頭陥凹(C/D=0.7)を呈している。

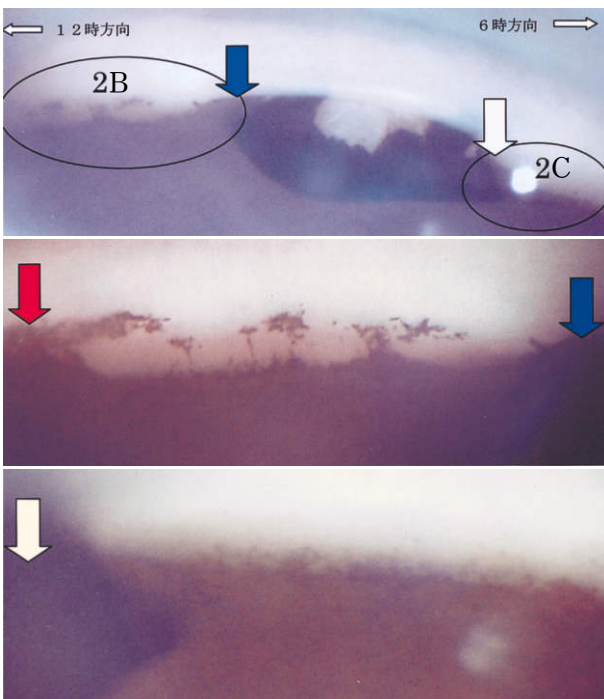


図 2 線維柱帯切除手術後の右眼9時方向の隅角所見(2001年3月26日の所見)。

図 2 上段：中央は線維柱帯切除手術部位(青矢印と白矢印の間)。

図 2 中段：上段の線維柱帯切除手術跡の隣(12時方向)を拡大したもの。

青矢印は2Aと2Bにおける同部位を示している。赤矢印は以前の線維柱帯切開術によって生じた周辺虹彩前癒着。赤矢印と青矢印の間では背の高い虹彩突起があるが、以前の線維柱帯切開術の跡は全くない。また、毛様体帯もみられない。

図 2 下段：中段の線維柱帯切除手術跡の隣(6時方向)を拡大したもの。

ここでも毛様体帯はみられず、背の低い虹彩突起が多数ある。

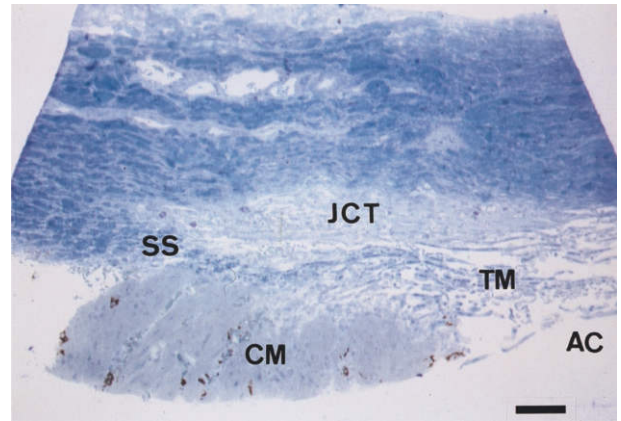


図 3 線維柱帯切除術によって得られた隅角の光学顕微鏡(光顕)像。

毛様体筋(CM)は本来の位置よりかなり角膜側に位置し、その先端は本来の Schlemm 管があるべき位置の中央あたりに付着している。深部強膜に多数の管腔構造物がある。

SS：強膜岬，AC：前房，TM：線維柱帯，JCT：傍 Schlemm 管結合組織

トルイジンブルー染色，バーは100 μm

生学的考察を加えて報告する。

II 症 例

患 者：10 歳，男児。

初 診：1996 年 1 月 12 日。

家族歴：特になし。

現病歴：生後から，Sturge-Weber 症候群の診断で他院で経過観察されていたが，生後 4 か月時の眼圧は右眼 27 mmHg，左眼 19 mmHg。以後，右眼眼圧は 10～20 mmHg 台前半で経過していた。7 歳時から右眼眼圧 30 mmHg 前後となり，某大学病院で線維柱帯切開術を施行されたが，転居のため，日赤医療センター眼科を紹介受診となる。

初診時所見：視力は右眼 0.1(0.5)，左眼 0.6(1.2)。前眼部，中間透光体は異常なし。角膜径は右眼 12×12 mm，左眼 11×11 mm。眼圧は右眼 24 mmHg，左眼 14 mmHg であった。右顔面には三叉神経第一枝，第二枝領域に血管腫があった。眼底は右眼視神経乳頭陥凹 C/D 比 0.7(図 1)，網膜には格子状変性，脈絡膜周辺部に広汎な血管腫があった。左眼は視神経乳頭陥凹，網膜，脈絡膜に異常所見はなかった。隅角所見では以前の線維柱帯切開術が 10～2 時に施行されており，局所的に周辺虹彩前癒着を起こしていた(図 2 B)。周辺虹彩前癒着の部分から下方の所は線維柱帯が切開された痕跡もなく，以前の手術の影響は全くなかった(図 2 B, C)。今回線維柱帯切除術(図 2 A)を行った近辺の隅角所見では，毛様体帯はみられず，虹彩突起の背の高いものや低いものが多数観察された(図 2 B, C)。

臨床経過：右眼は 0.5% マレイン酸チモロール，0.1

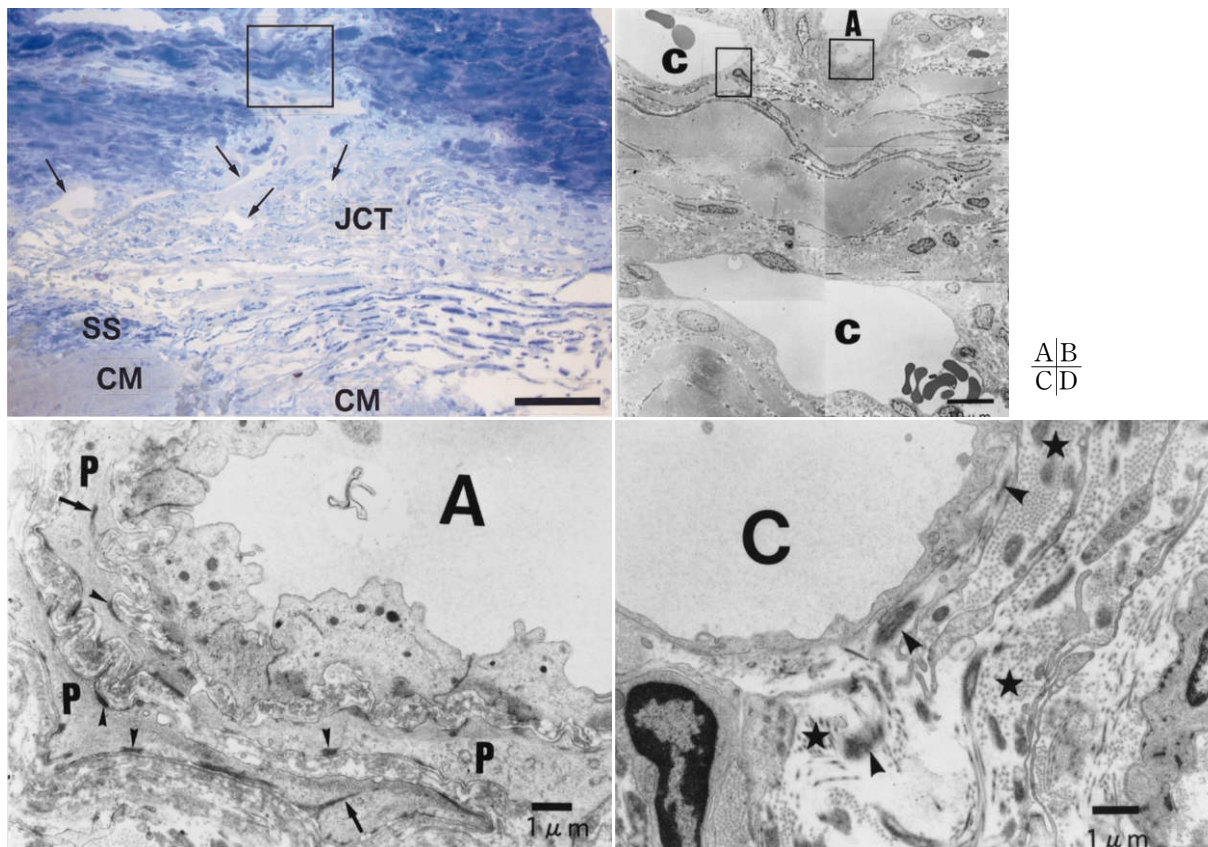


図 4A 線維柱帯切除術によって得られた組織の光顕像。

毛様体筋(CM)につながるぶどう膜網は間隙もよく開いている。強膜岬(SS)はよく発達しているが、それに連なる角強膜網はほとんどなく、かわりに傍 Schlemm 管結合組織(JCT)類似の構造物が強膜岬に続いている。Schlemm 管は存在せず、この部位でも傍 Schlemm 管結合組織構造がみられ、その中に小管腔構造物(矢印)が存在している。トルイジンブルー染色、バーは 100 μm

図 4B 図 4A の□で囲んだ部分の透過電子顕微鏡(電顕)像。

集合管に相当する位置に 2 種類(A, C)の管腔構造がある。

図 4C 図 4B の A の□で囲んだ部分の拡大像。

内皮細胞の外側には、基底膜そしてさらに外側に周皮細胞(P)が存在し、この細胞には dense plaques(矢印)、attachment plaques(矢じり)みられる。

図 4D 図 4B の□で囲んだ C 部分の拡大像。

管腔の内皮細胞直下には基底膜は明瞭ではなく弾性線維(星印)、膠原線維(星印)が周囲にある。

% 塩酸ジピペフリン, 1% 塩酸ピロカルピン点眼しても、眼圧は 24~26 mmHg で、Goldmann 視野において湖崎分類 IIb 期であったため、1996 年 7 月 24 日マイトマイシン C 併用による線維柱帯切除術を施行した。線維柱帯切除術は 9 時の位置に幅 4×4 mm の三角形の強膜弁を作製後、幅 1.5 mm, 長さ 2.0 mm の線維柱帯切除を行った。

術後所見：術後合併症として眼底、周辺部の軽度 uveal effusion が術後 7 日目から生じ、約 2 週間続いたが徐々に消失した。術後 1 年間は眼圧は 14~16 mmHg であったが、術後 1 年半には 21~24 mmHg に上昇してきたため、1% 塩酸ピロカルピンを開始した。マレイン酸チモロール点眼を追加し、現在術後 4 年半経過して、視力は右眼 0.1(0.5), 左眼 0.6(1.2), 視野, 視神経乳頭所見は変化なし。眼圧は 18~20 mmHg を示している。

病理組織所見：線維柱帯切除術で得られた 1.5×2.0 mm の組織片を 1% グルタル・2.5% ホルマリン混合固定液で固定後、エポン包埋した。エポブロックは 2 μm の厚さの切片を作製してトルイジンブルー染色し、光学顕微鏡観察を行った。また、超薄切片を作製し、酢酸ウラニルとクエン塩酸鉛で染色し、透過電子顕微鏡観察を行った。

光学顕微鏡観察においては、明らかな Schlemm 管が存在しないため、Schlemm 管に相当する部位は、傍 Schlemm 管結合組織との明確な区別が困難であった。毛様体筋は従来の位置よりはるかに前方に位置しており、本来 Schlemm 管があるべき位置の中央あたりに付着していた(図 3)。連続切片で観察しても、毛様体筋につながるぶどう膜網(uveal meshwork)の線維柱帯の構造に異常がなかった。強膜岬はよく発達しているにもかかわらず

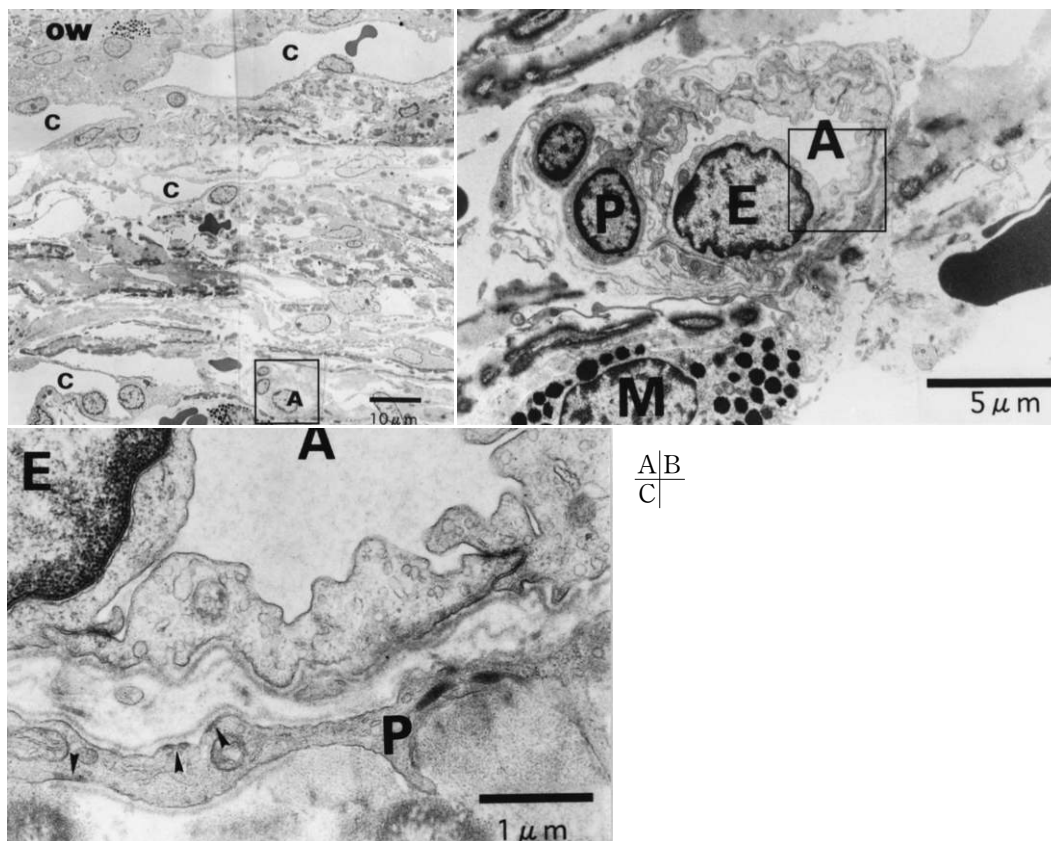


図 5A Schlemm 管, 傍 Schlemm 管結合組織に相当する部位の透過電顕像.

この部位でも, 2 種類の管腔構造物があり, 1 つは周皮細胞を有しない管腔構造(C)で, もう 1 つは周皮細胞を有する管腔構造(A)である. OW: Schlemm 管外壁に相当する部位

図 5B 図 5A の A 部分の拡大像.

内皮細胞(E)の外側に周皮細胞(P), 色素細胞(M)がみられる.

図 5C 図 5B の□で囲んだ部位の拡大像.

内皮細胞(E)直下には数層の基底膜がある. 矢じり: 周皮細胞(P)の attachment plaques

ず, 角強膜網はかなり菲薄で, ほとんどの部分が傍 Schlemm 管結合組織様構造を示していた(図 4 A). 傍 Schlemm 管結合組織の間隙はほとんどなく, その部位は管腔構造物や結合組織に置きかわっていた. Schlemm 管に相当する位置には小管腔構造があり, 集合管に相当する位置にも数個の管腔構造が存在した(図 4 A).

透過電子顕微鏡観察では, 集合管, Schlemm 管, 傍 Schlemm 管結合組織に相当する部位に, 2 種類の管腔構造が観察された(図 4 B). この 2 種類の管腔構造物を拡大してみると, 一つは連続性に存在する基底膜と dense plaque, attachment plaque を有する周皮細胞が内皮細胞の外側に存在していた(図 4 C, 5 B, C). この管腔は角強膜ぶどう膜網境界部の線維柱帯にも観察された(図 5 A). もう一つは周皮細胞を有さない内皮細胞の管腔構造であった. この管腔構造では基底膜もないか, または不連続であり(図 4 D, 6 B), 傍 Schlemm 管結合組織に相当する部位には, 弾性線維とそれを取り巻く大量の顆粒状物質(鞘物質)があった(図 6 A, B).

III 考 按

Sturge-Weber 症候群では約 30% に緑内障を合併するといわれ, そのうちの 60% が 2 歳までに発症して牛眼を呈し, 40% は青少年期になって発症するといわれている¹⁾. その発症機序については様々な説があり, 主に 2 大成因として上強膜静脈圧の上昇²⁾³⁾, 隅角の発生異常⁴⁾が挙げられる. また, 発症時期が早いものは先天緑内障の形態異常に類似していて, 遅いものは隅角の未熟性の程度によって緑内障の発症時期が異なる⁴⁾という考えもある.

発症早期の Sturge-Weber 症候群における緑内障の組織学的研究で, 線維柱間のコラーゲンの異常集積と上強膜静脈圧上昇が眼圧上昇に関与しているとの報告⁵⁾もあるが, Schlemm 管および傍 Schlemm 管結合組織に異常を指摘している報告^{6)~8)}が多い. 窪田ら⁶⁾は未熟な Schlemm 管, 上強膜血管腫を観察しており, 高橋ら⁷⁾は隅角検査所見では, 隅角癒着, 虹彩の高位付着の異常所見はなかったが, 組織学的検索で Schlemm 管, 線維柱帯

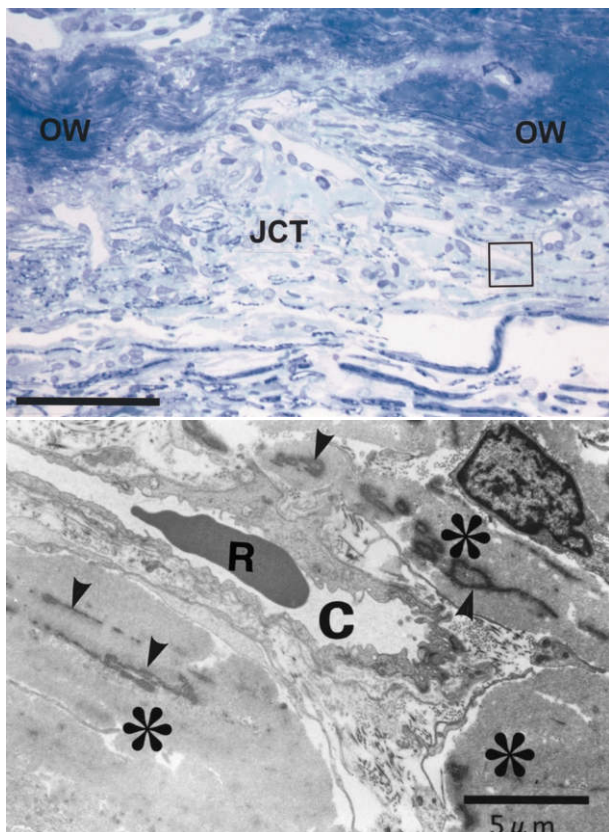


図 6A(上) 本来 Schlemm 管のあるべき位置の光顕像。
OW: Schlemm 管外壁, JCT: 傍 Schlemm 管結合組織
トルイジンブルー染色, バーは 100 μ m

図 6B(下) 図 6A の□で囲んだ部分の透過電顕像。
管腔内には赤血球(R), 血漿成分がみられるが, 外側には不連続な基底膜があり, 周皮細胞は存在していない。さらに, 外側には多量の弾性線維(矢じり)とその鞘物質(星印)がある。

の層状構造はなく, 線維柱帯部は多数の血管腔と未熟な間葉系細胞に占められていたとしている。Mwinula ら⁹⁾は Schlemm 管の形態異常, 線維柱帯に血管様構造, 大量の細胞外マトリックスの集積, Schlemm 管内壁下の基底膜などがみられたとしている。本症例は, 光学顕微鏡観察で明らかな Schlemm 管は存在しなかったが, 透過電子顕微鏡観察においては Schlemm 管および傍 Schlemm 管結合組織に相当する位置に弾性線維を取り巻く顆粒状物質(鞘物質)⁹⁾が多量にあり, 他にコラーゲン線維, 線維柱帯細胞, メラノサイトが存在していた。今回手術施行部位は以前の手術部位を含んではいないが, 弾性線維を取り巻く顆粒状物質の蓄積は手術による間接的な影響や長期の高眼圧の結果であることも考慮しなければならない。しかし, 原発開放隅角緑内障における鞘物質の蓄積⁹⁾や若年緑内障における顆粒状物質の蓄積¹⁰⁾が病理学的検索で報告されている。したがって, 今回の Schlemm 管および傍 Schlemm 管結合組織に相当する位置における多量の弾性線維を取り巻く顆粒状物質(鞘

物質)の存在は, Sturge-Weber 症候群では隅角の発生異常を伴う⁴⁾ことを支持する所見と考えられる。

また, 光学顕微鏡で集合管, 線維柱帯に存在した小管腔構造は, 透過電子顕微鏡で周皮細胞を有するものと有さない2種類の管腔構造であることが明らかになった。そして, 周皮細胞を有するものは血管腫であり, 周皮細胞を有さないものは集合管, Schlemm 管に発育すべきものと考えられた。

隅角の異常を発生学的に検討してみると, 眼内のほぼすべての間葉系細胞は神経堤由来であり, 線維柱帯細胞も神経堤由来である¹⁾。Sturge-Weber 症候群では線維柱帯に血管構造が存在する症例は多く, 本来中胚葉由来の組織がない線維柱帯にどのように生じるのであろうか。以前, Sturge-Weber 症候群は血管腫を伴うことから, 中胚葉由来の異常と考えられていたが, その後胎生初期に, 外胚葉が分化する時期に血管の異常も生じるのではないかという考えが提唱された¹¹⁾。Enjolras ら¹²⁾は Sturge-Weber 症候群は, 胎生初期の神経外胚葉 neur-orecderm, 中外胚葉 mesectoderm の異常により生じるとしている。Sturge-Weber 症候群において, facial port wine stain(ポートワイン母斑)が三叉神経第1枝に生じるものに緑内障発症危険率が高いとし, その現象を発生学的に, 3か所(三叉神経第一枝領域の皮膚, 脈絡膜, 脳軟膜)における間葉系組織を形成すべき神経堤細胞の発生異常が同時に異常な血管系を形成すると推察している。

この説は, 今回我々が経験した組織学的異常所見を説明するに極めて適合していると考えられる。つまり, 毛様体筋の前方付着, 角強膜網と傍 Schlemm 管結合組織の未熟性は神経堤由来の組織の発生異常を表現しており, 集合管, 傍 Schlemm 管結合組織, 線維柱帯における周皮細胞を有する管腔構造物は血管腫であることを示している。毛様体筋の前方付着の所見は線維柱帯と虹彩, 毛様体の分離がまだ未熟な胎生中期にみられる所見である¹³⁾。したがって, この所見は本症例の隅角所見と合わせてみても以前の線維柱帯切開術の影響ではなく, 隅角発達異常の所見と考えてよいと判断される。

しかし, 線維柱帯に血管腫が存在することは他の先天緑内障ではみられない Sturge-Weber 症候群に特徴的所見といえる。未熟な Schlemm 管発生異常の原因については, 異常な隅角発生の過程で Schlemm 管の発育が妨げられた可能性と, 胎生期に Schlemm 管が上強膜から線維柱帯へ向かって伸展する際に, 血管腫が Schlemm 管の発育を妨げた可能性があげられる。以前の研究によると線維柱帯細胞が Schlemm 管の発育を誘導している可能性があり¹³⁾, 線維柱帯細胞に発生異常があるならば Schlemm 管の発育異常も伴うことが考えられる。

今回線維柱帯切除術で得られた組織は, 房水流出路のごく僅かな部分であり, この部位からのみの組織学的観

察から眼圧上昇の原因を考察するのは慎重を要する。また、脈絡膜血管腫により上強膜静脈圧が上昇した可能性も否定できないが、本症例における眼圧上昇の主な原因として、① Schlemm 管の異常(未成熟な Schlemm 管)、② 傍 Schlemm 管結合組織の発生異常により、房水流出路の障害を来したためと考えられた。

文 献

- 1) **Tripathi BJ, Tripathi RC, Cibis GW** : Sturge-Weber Syndrome. Encephalotrigeminal angiomatosis. The eye in systematic disease. 1st ed. In : Gold EH, et al (Eds) : JB Lippincott Co, Pennsylvania, 443—447, 1989.
- 2) **Weiss DI** : Dual origin of glaucoma in encephalotrigeminal haemangiomas. Trans Ophthalmol Soc UK 93 : 477—493, 1973.
- 3) **Phelps CD** : The pathogenesis of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. Ophthalmology 81 : 276—286, 1978.
- 4) **Cibis GW, Tripathi RC, Tripathi BJ** : Glaucoma in Sturge-Weber syndrome. Ophthalmology 91 : 1061—1071, 1984.
- 5) 谷野富彦, 東 範行 : 隅角組織の電子顕微鏡的検討を行った Sturge-Weber 症候群に伴う緑内障の 1 例. あたらしい眼科 1189—1194, 1993.
- 6) 窪田俊樹, 瀬川雄三 : 先天緑内障を伴った Sturge-Weber 症候群の 1 例. 臨眼 45 : 739—742, 1991.
- 7) 高橋 徹, 割石三郎, 星島佳容子, 上野脩幸, 大拙祐治 : Sturge-Weber 症候群に伴う先天緑内障の 1 治験例. 眼紀 42 : 18—22, 1991.
- 8) **Mwinula JH, Sagawa T, Tawara A, Inomata H** : Anterior chamber angle vascularization in Sturge-Weber syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232 : 387—391, 1994.
- 9) **Rohen JW** : The evolution of the primate eye in relation to the problem of glaucoma. Basic Aspects of Glaucoma Research, Schattauer, Mainz, 3—33, 1982.
- 10) **Tawara A, Inomata H** : Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenile glaucoma. Am J Ophthalmol 98 : 82—97, 1984.
- 11) **Alexander GL** : Sturge-Weber syndrome. Handb Clin Neurol 14 : 223—240, 1972.
- 12) **Enjolras O, Riche MC, Merland JJ** : Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. Pediatrics 76 : 48—51, 1985.
- 13) **Hamanaka T, Bill A, Ichinohasama R** : Aspects of the development of Schlemm's canal. Exp Eye Res 55 : 479—488, 1992.