

片眼性角膜アミロイドーシスを伴った原発先天緑内障の 1 例

河瀬 泰子, 沖坂 重邦, 水川 淳

防衛医科大学校眼科学教室

要 約

目的：原発先天緑内障眼の片眼に異常な角膜混濁を生じ失明に至った眼球を組織病理学的に検討した。

症例と方法：生後 3 か月の男児。初診時の両眼角膜径は 12 mm, 眼圧は右眼 43 mmHg, 左眼 47 mmHg. 原発先天緑内障と診断。4 か月に両眼隅角切開術, 1 歳 2 か月に再度同手術, 2 歳 2 か月に両眼線維柱帯切開術, 右眼角膜表層切除術を施行。右眼角膜混濁増強, 光覚弁消失, 整容上の理由で 14 歳 11 か月に右眼球摘出術施行。

結果：角膜 Bowman 膜消失, 上皮基底細胞と上皮下線維芽細胞の拡張した粗面小胞体中のアミロイド沈着, Descemet 膜肥厚がみられた。周辺虹彩前癒着部から虹彩根部実質表面に新しい Descemet 膜がのびてい

た。

結論：片眼性角膜アミロイドーシスが乳児期に存在し, 上皮基底細胞, 上皮下線維芽細胞の粗面小胞体でアミロイドが産生され, 細胞質を通り細胞外に沈着したが, 思春期のアミロイド産生の主体は線維芽細胞にあったと考えられた。思春期の眼圧コントロール不良の原因は血管新生緑内障併発が推定された。(日眼会誌 107 : 724—730, 2003)

キーワード：原発先天緑内障, 角膜アミロイドーシス, 上皮基底細胞, 線維芽細胞, 血管新生緑内障

A Case of Primary Congenital Glaucoma with Unilateral Corneal Amyloidosis

Yasuko Kawase, Shigekuni Okisaka and Atsushi Mizukawa

Department of Ophthalmology, National Defense Medical College

Abstract

Background : Histopathological evaluation of primary congenital glaucoma with extensive corneal amyloidosis.

Clinical findings : A three-month-old infant. At the first examination, corneal diameter was 12 mm in both eyes, intraocular pressure (IOP) 43 mmHg in the right eye and 47 mmHg in the left eye. A diagnosis was made of primary congenital glaucoma. At 4 months of age bilateral goniotomy, at 1 year and 2 months of age bilateral goniotomy, and at 2 years and 2 months of age bilateral trabeculectomy and the superficial keratectomy of the right eye were done. At 14 years and 11 months of age the enucleation of the right eye was done because of corneal opacity, visual loss, and figure.

Histopathological findings : In the cornea disappearance of Bowman's membrane, accumulation of amyloid in the rough endoplasmic reticulum of the basal cells and subepithelial fibroblasts, and

thickening of Descemet's membrane could be seen. At the peripheral anterior synechia new Descemet's membrane was spread over the anterior surface of the peripheral iris.

Conclusion : Unilateral corneal amyloidosis might have been present in infancy, amyloid produced in the rough endoplasmic reticulum of the basal epithelium and subepithelial fibroblasts and deposited in the subepithelial region. At puberty amyloid might have been produced in the subepithelial fibroblasts. The poor IOP control at puberty might have been due to the complication of neovascular glaucoma.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 724—730, 2003)

Key words : Primary congenital glaucoma, Corneal amyloidosis, Basal epithelium, Fibroblasts, Neovascular glaucoma

別刷請求先：359-8513 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校眼科学教室 河瀬 泰子
(平成 15 年 2 月 12 日受付, 平成 15 年 4 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to : Yasuko Kawase, M.D. Department of Ophthalmology, National Defense Medical College,
3-2 Namiki, Tokorozawa 359-8513, Japan

(Received February 12, 2003 and accepted in revised form April 8, 2003)

I 緒 言

アミロイドーシスは、アミロイド線維で構成されたアミロイド蛋白が細胞間隙に沈着する原因不明の代謝疾患である¹⁾。角膜アミロイドーシスは 1966 年 Stafford ら²⁾が初めて報告し、その後家族性角膜ジストロフィ、睫毛乱生、癩病、梅毒、円錐角膜、後水晶体線維増殖症、角膜内皮障害を起こした外傷例などに合併する症例の報告^{3)~10)}がある。

今回、我々は片眼の角膜に著明なアミロイド沈着を来した原発先天緑内障の 1 例を経験した。2 歳 2 か月時に得られた角膜上皮下の混濁組織と 14 歳 11 か月時に摘出された眼球を組織病理学的に検討し興味ある知見が得られたので、アミロイド産生機序、眼圧コントロール不良の原因、周辺多発性円孔の病態を中心に報告する。

II 症 例

1. 症例：生後 3 か月，男児。

初 診：1986 年 1 月 16 日。

主 訴：右眼角膜混濁。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1986 年 1 月 14 日、右眼角膜の白濁に母親が気づき、小鹿野中央病院眼科を受診した。精査を要するとされ、同年 1 月 16 日防衛医科大学校病院眼科を紹介され、受診した。

初診時所見：角膜径は両眼とも 12 mm。眼圧は右眼 43 mmHg、左眼 47 mmHg であった。両眼に角膜浮腫があった。対光反射は左眼にはみられたが、右眼は角膜混濁を強く確認できなかった。

臨床経過：0.5% マレイン酸チモロール点眼を行い、生後 4 か月に両眼に隅角切開術を施行した。術後眼圧は右眼 27~37 mmHg、左眼 23~27 mmHg であった。点眼のみでは眼圧コントロール不良のため、1 歳 2 か月で再度両眼に隅角切開術を施行した。術後眼圧は右眼 25~35 mmHg、左眼 20~25 mmHg とやや改善され、左眼角膜は透明となったが、右眼角膜上皮下混濁はそのまま持続した。2 歳 2 か月で両眼に線維柱帯切除術、右眼角膜上皮下混濁切除術を施行した。術後眼圧は両眼とも

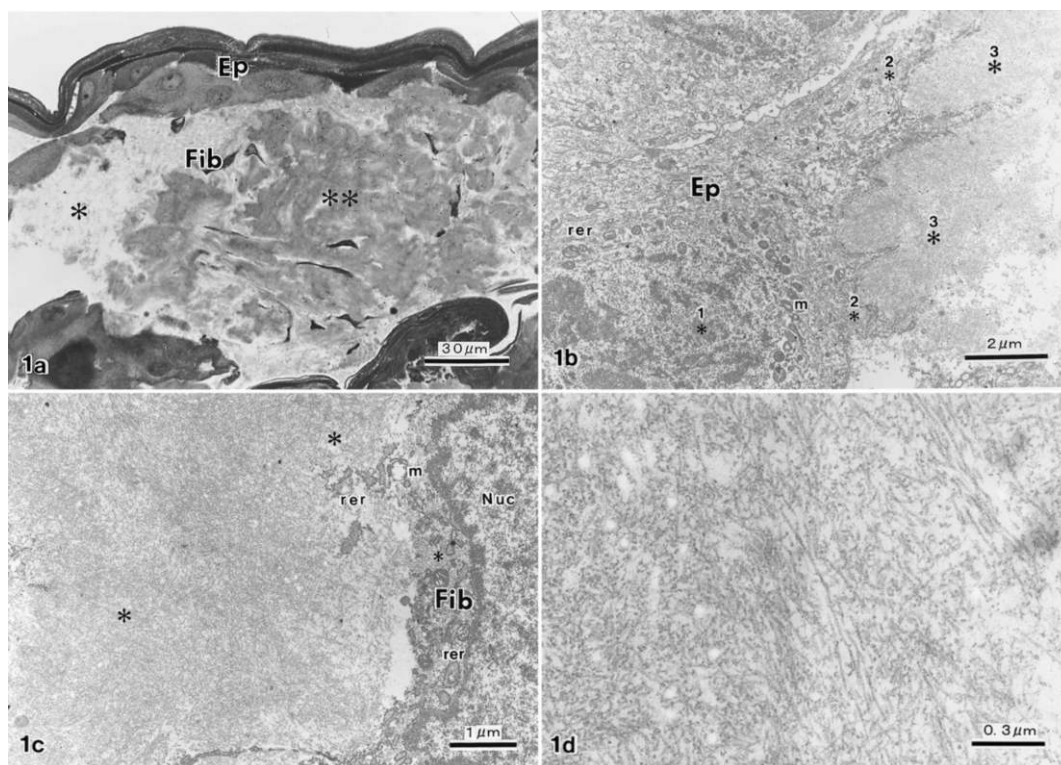


図 1 角膜上皮下混濁切除標本。

a：重層扁平上皮(Ep)は菲薄化し、細胞間隙が拡大し、基底細胞の染色性は低下している。上皮下に線維芽細胞(Fib)が散在し、濃い染色性の無構造物質(**)と淡い染色性の顆粒状物質(*)が沈着している(Azure II染色)。

b：上皮基底細胞(Ep)の粗面小胞体(rer)は拡張し、顆粒状物質で満たされている(* 1)。同様の物質が細胞質内(* 2)および上皮下組織(* 3)にもみられる。

c：上皮下の線維芽細胞(Fib)の粗面小胞体(rer)も拡張し、顆粒状物質(*)が沈着し、細胞外にも同様の物質が沈着している。

d：沈着物質は細線維状のものから顆粒状のものまで様々である。細線維は直径 10 nm 前後で微細形態学ではアミロイド細線維である。顆粒状に見えるのは細線維の断面である。



図 2 摘出眼球断面の実体顕微鏡写真。

角膜(C)は黄白色の厚い構造物で置換されたように見える。後部硝子体剝離(矢印)が著明で、周辺部網膜に多数の円孔が形成されており、円孔の縁はカールしている。毛様体突起(*)は菲薄化しており、突起部に比べ扁平部は幅広く伸展している。視神経乳頭(ON)が著しく陥凹している。左側の1目盛は1mmを示す。

15~20 mmHg にコントロールされた。10 歳になり右眼角膜混濁および高眼圧は徐々に増強してきたが、前房・隅角は透見できず、次第に前部ぶどう腫様に突出し、右眼は光覚弁を消失するに至った。14 歳 11 か月で整容上の理由により右眼球摘出術を施行した。現在(17 歳)、小鹿野中央病院眼科で経過観察中であるが、左眼視力は 0.3(1.2×-2.50 D<cyl-0.75 DAx 170°)、眼圧は 12~13 mmHg にコントロールされており、Goldmann 視野は湖崎分類 III b である。

2. 組織病理像

1) 角膜上皮下混濁部切除標本(図 1)

1.0% グルタルアルデヒド、2.5% ホルマリン混合液(pH 7.2, 0.15 M リン酸緩衝液)で固定し、エポン包埋標本作製した。厚さ 1 μm 切片の Azure II 染色標本を光学顕微鏡、超薄切片のウラン・鉛二色染色標本を透過電子顕微鏡で観察した。

角膜上皮の細胞間隙は拡大し、基底細胞の染色性が低下していた。Bowman 膜は消失し、上皮下には線維芽細胞とそれを囲むように Azure II に淡く染まる無構造物が沈着していた。微細構造では上皮基底細胞の細胞質内の粗面小胞体が拡張し、電子密度の低い物質で満たされ、それと同様の物質が細胞質内に充満していた。基底膜は不明瞭となり、上皮下にも同様の物質が沈着していた。上皮下の線維芽細胞にも同様に粗面小胞体は拡張し、電子密度の低い線維性物質で満たされ、細胞内および細胞外にも同様の物質が沈着していた。沈着物質の太さは 10 nm 前後で細線維状を呈していた。

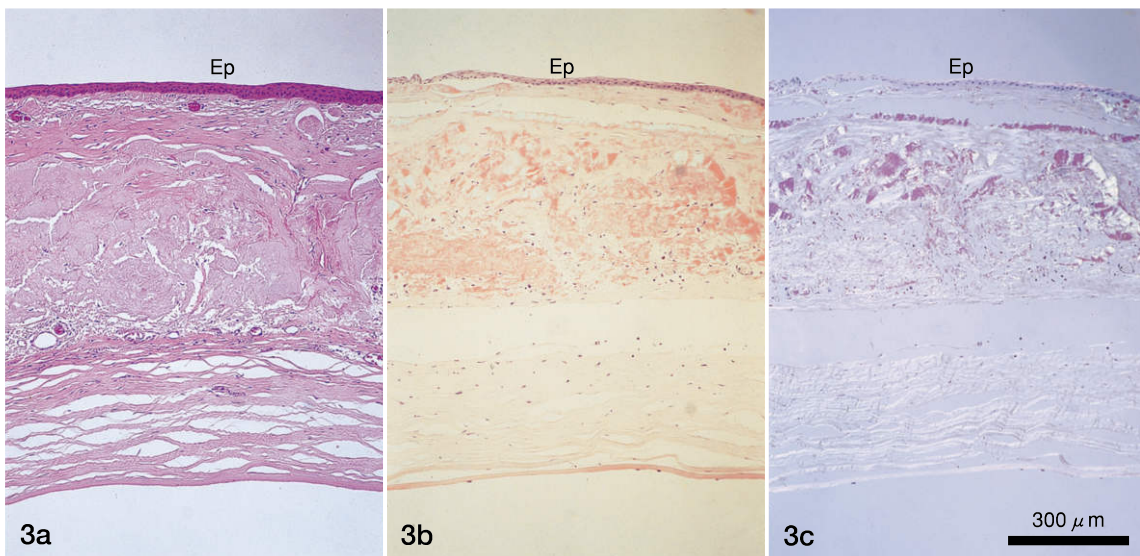


図 3 摘出眼球の角膜中央部。

- a : 上皮(Ep)は菲薄化し、実質表層および中層にはエオシンに染まる無構造物が沈着しているヘマトキシリン・エオシン(HE 染色)。
- b : 実質の沈着物は Congo red 染色陽性である。
- c : 実質の沈着物は複屈折性を示す。

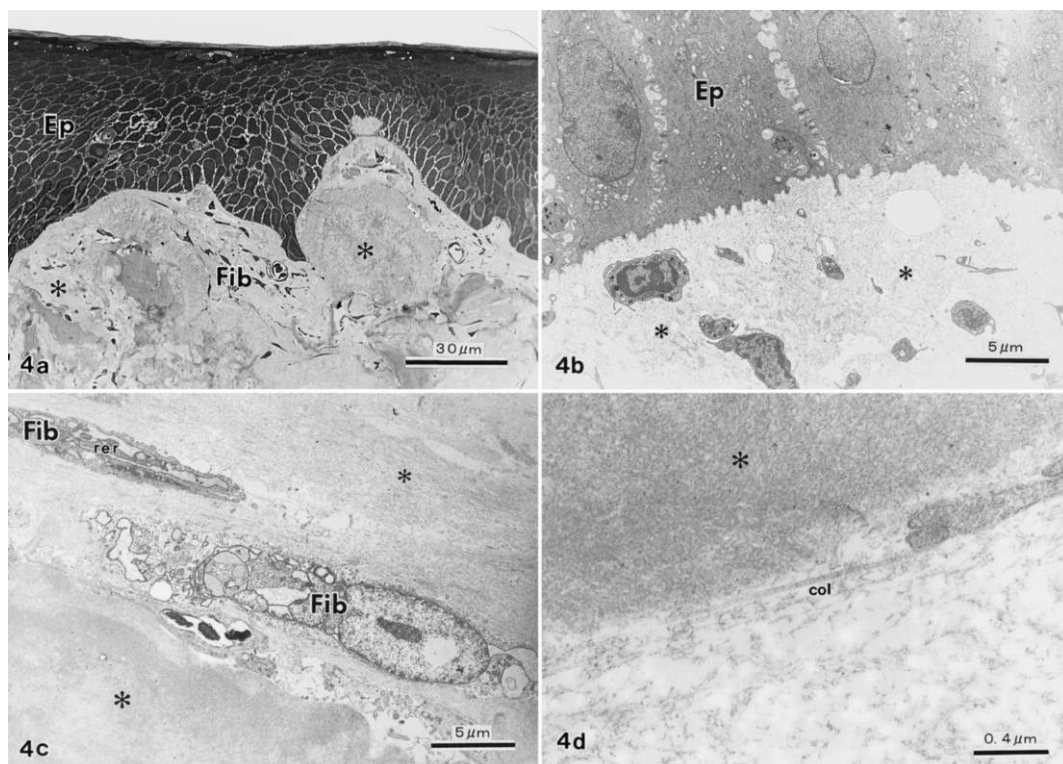


図 4 摘出眼球の角膜周辺部。

- a : 重層扁平上皮(Ep)は肥厚し, Bowman 膜は消失し, 上皮下に線維芽細胞(Fib), 毛細血管の周囲に無構造物(*)が沈着している(Azure II 染色)。
- b : 上皮基底細胞(Ep)の細胞間隙は拡大し, 上皮下の顆粒状物質(*)と同様の物質が沈着している。
- c : 上皮下の沈着物(*)の周囲の線維芽細胞(Fib)の細胞質中の粗面小胞体(rer)は拡張し, 沈着物と同様の物質で満たされている。
- d : 上皮下沈着物(*)に隣接して膠原線維(col)がみられる。微細形態学上, 沈着物は均一な構造を呈し, 細線維状構造は消失している。

2) 摘出眼球(図 2~8)

1.0% グルタルアルデヒド, 2.5% ホルマリン混合液(pH 7.2, 0.15 M リン酸緩衝液)で固定した。角膜中央・黄斑・視神経乳頭を通る面で二分した。眼球剖面を実体顕微鏡(図 2)で観察すると, 眼軸長は 37.0 mm であり, 角膜は黄白色の厚い構造物で置換されたようにみえた。後部硝子体剝離が著明で, 周辺部網膜に多数の円孔が形成されていた。毛様体突起は菲薄化し, 突起部に比べ扁平部は幅広く伸展していた。周辺部網膜は硝子体と接しており, 円孔の縁はカールしていた。視神経乳頭が著しく陥凹していた。

二分した眼球をそれぞれ中央部を 4 mm 幅に分割し, 一方をパラフィン包埋し, 厚さ 4 μ m 切片のヘマトキシリン・エオシン染色(HE), 過ヨウ素酸シッフ染色(PAS), Congo red, Masson trichrome 染色標本を光学顕微鏡で検索した。他方の眼球組織を細切し, エボン包埋し, 厚さ 1 μ m 切片の Azure II 染色標本を光学顕微鏡で検索した。超薄切片のウラン・鉛二色染色標本を透過電子顕微鏡で検索した。

角膜実質深層の構造は比較的良く保たれているが, 上

皮下から実質中層まではエオシンにうすく染まる物質で占拠され, 周囲に毛細血管と炎症細胞が浸潤していた。角膜実質に沈着した物質は Congo red 染色陽性, 複屈折性を示し, アミロイドであった。角膜中央部では多量のアミロイド沈着のため上皮は菲薄化しているが, 角膜周辺部ではアミロイド沈着は軽度であり, 上皮は肥厚している。

微細構造では上皮細胞直下のアミロイドの沈着部に線維芽細胞とマクロファージが浸潤していた(図 4)。上皮基底細胞の細胞間隙に図 1 と同様の沈着物はみられたが, 粗面小胞体の拡大はなく, 細胞質中にも沈着物はみられなかった。線維芽細胞の粗面小胞体は拡張し, 同様の物質が充満していた。アミロイド細線維が変性し無構造物となり密に集合している部分にコラーゲン線維もみられた。これらの線維はコラーゲン線維と比べて細く, 周期性はなかった。

実質に接する部分の Descemet 膜の断裂およびそれより前房側に新しい Descemet 膜の修復過程がみられた。実質深層に毛細血管の侵入があった。中央部分には古い Descemet 膜の断裂とその後の新しい Descemet 膜の増

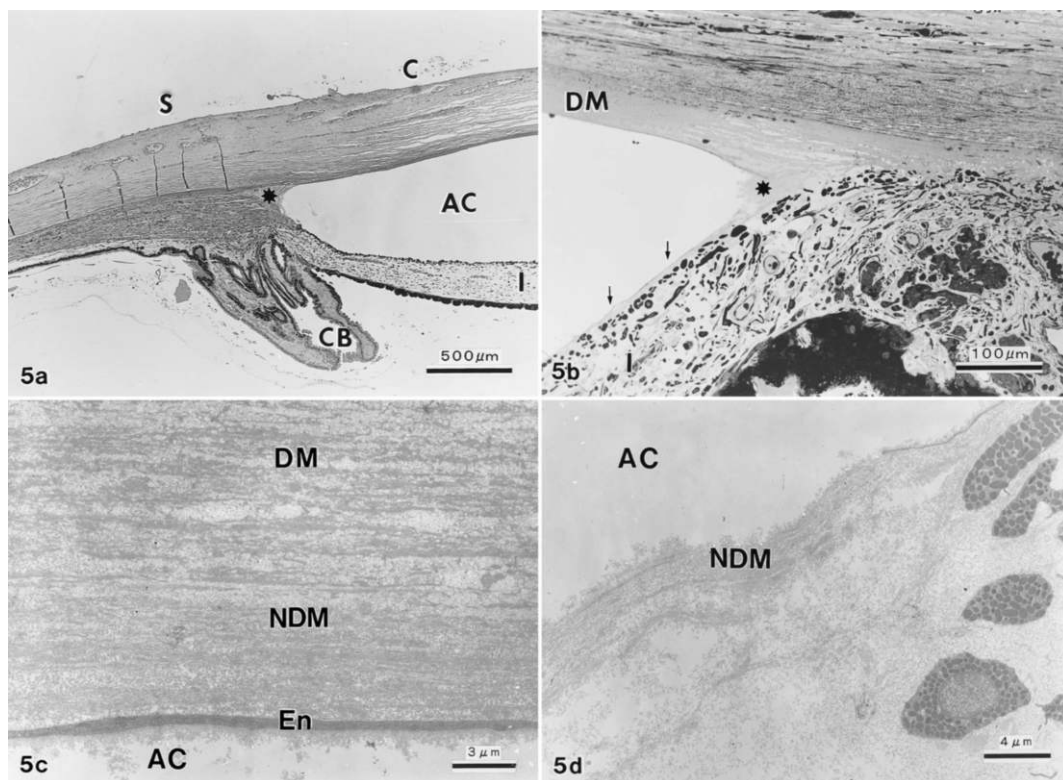


図 5 摘出眼球の隅角部。

- a : 隅角部(★)は閉塞しているが、前房(AC)は深く形成されている(HE染色)。角膜(C)、強膜(S)、毛様体突起(CB)
- b : Descemet膜(DM)は肥厚し、隅角から虹彩前面にかけて矢印のごとくうすい膜様物で覆われている(Azure II染色)。
- c : DM, 新しいDescemet膜(NDM)は層状に配列し、内皮細胞(En)が一層に配列している。
- d : 虹彩前面は NDM に覆われている。前房(AC)

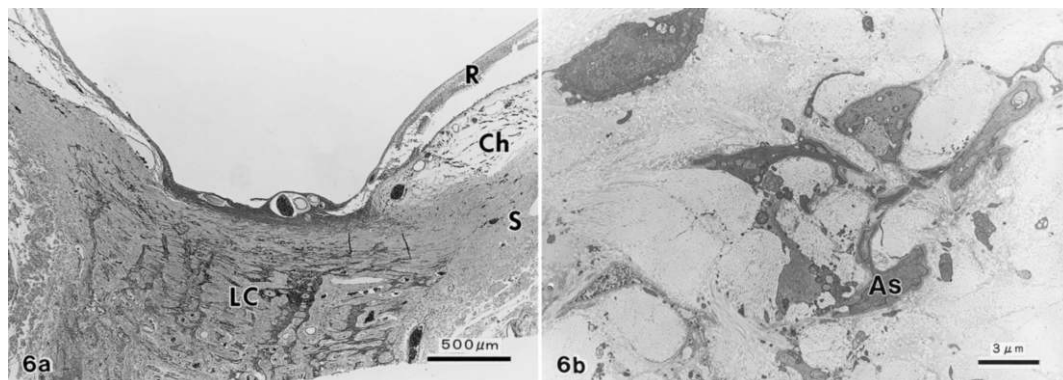


図 6 摘出眼球の視神経乳頭。

- a : 視神経乳頭陥凹は著明で、篩状板(LC)前部の神経線維はほとんど消失している。網膜(R)、脈絡膜(Ch)は菲薄化している。(Masson trichrome 染色)。
- b : 篩状板部では星状膠細胞(As)はみられるが軸索はみられない。

生が著明であったが、内皮細胞は一層に保たれていた。周辺虹彩前癒着があり、癒着部端から新しい Descemet 膜が虹彩根部にのびていた(図 5)。微細構造では周辺角膜の新しい Descemet 膜と前房の間に菲薄化した内皮細胞が観察された。虹彩根部実質表面を覆っている新しい Descemet 膜には角膜内皮細胞は消失していた。瞳孔縁

では虹彩色素上皮は萎縮し、実質表面には新生血管はみられなかった。緑内障手術部位の組織病理像を明らかにすることはできなかった。

毛様体突起部の無色素上皮細胞、色素上皮細胞および実質にはほとんど異常がなかった。

視神経乳頭陥凹は著明であった。神経線維はほとんど

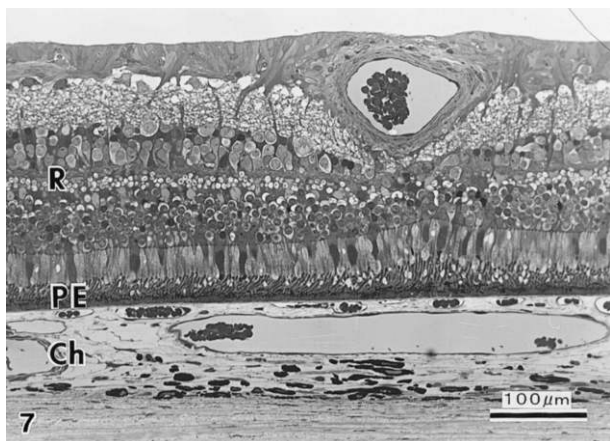


図 7 摘出眼球の後極部網膜脈絡膜。

神経線維層，神経節細胞層の萎縮が著明であるが，網膜外層(R)は比較的良好に保たれている。色素上皮細胞(PE)，脈絡膜(Ch)に異常ない。(Azure II染色)。

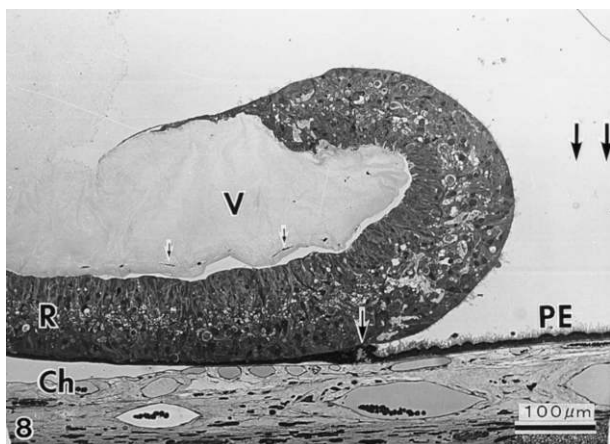


図 8 摘出眼球の周辺部網膜円孔。

周辺寄りの円孔縁は硝子体(V)に牽引され反転しているが細矢印の所の色素上皮細胞(PE)の増殖により網膜(R)は剥離していない。小矢印は硝子体細胞である。太矢印は網膜円孔部を示している。脈絡膜(Ch)に異常ない(Azure II染色)。

消失し，その部分に中隔結合組織が増生していた。軸索は大部分消失し，その部分に中隔結合組織の増生が著明であったが，星状膠細胞はよく保存されていた。

脈絡膜，網膜色素上皮，網膜外層はよく保存されていたが，神経節細胞および神経線維は著しく菲薄化し，萎縮していた(図7)。鋸状縁寄りの網膜に硝子体牽引がかかっていたが，増殖した色素上皮細胞により円孔縁は固定され，網膜剥離を起こしていなかった(図8)。

III 考 按

アミロイドーシスは線維性構造をもつ特異な蛋白「アミロイド」の細胞外沈着を本態とする疾患であり，病因と発生病理学は一樣でないと考えられている¹¹⁾。細胞外に沈着するアミロイドの構成成分は90%がアミロイド

細線維であり，残り10%はCa依存性に細線維と結合する血清アミロイド成分(SAP)である¹¹⁾。アミロイド細線維は幅8~15nmの一本の線維構造を呈し¹²⁾，構成するアミロイド線維蛋白としてAL蛋白，AA蛋白，AF蛋白，AP蛋白などが確認されている。免疫組織化学診断の発達により，沈着したアミロイド蛋白を基準とした病型分類が行われており，原発性，続発性，さらには全身性，限局性，遺伝性として分類されている¹¹⁾。眼球および付属器に発生するアミロイドーシスは角膜，硝子体，結膜，眼瞼，眼窩にみられる¹³⁾。

今回，我々は原発先天緑内障に合併した片眼性角膜アミロイドーシスの1例を経験し，組織病理像を検討した。生後3か月の初診時，両眼に高眼圧，角膜径12mmを示していたが，主訴の角膜混濁は右眼のみであるのでアミロイドーシスによる角膜混濁が主訴になったものとする。2歳2か月時の角膜上皮下混濁部切除標本では上皮基底細胞の細胞質内および粗面小胞体，さらに上皮下の線維芽細胞の拡張した粗面小胞体中に，アミロイドが充満していた。14歳11か月時の摘出眼球標本の角膜では上皮細胞直下に著明なアミロイド沈着，線維芽細胞とマクロファージの浸潤があった。上皮基底細胞の細胞間隙にアミロイドがみられたが，細胞質中および粗面小胞体中にアミロイド沈着はなかった。線維芽細胞では粗面小胞体が2歳2か月時と同様に拡張し，アミロイドが充満している組織像がみられた。つまり，2歳2か月時のアミロイド産生は角膜上皮基底細胞および上皮線維芽細胞で行われていたが，眼球摘出時(14歳11か月)のアミロイド産生の主体は上皮下の線維芽細胞であると考えられた。摘出眼球の角膜アミロイドーシス沈着物は細線維状でなく変性した無構造物質であったので，この時期にはアミロイドの産生はわずかであったものとする。

原発性家族性アミロイドーシスでは，アミロイドが硝子体中に沈着し硝子体アミロイドーシスを合併することがある^{14)~16)}。血液由来のアミロイドが血管壁に沈着し，さらに網膜血管の基底膜，内境界膜を通過し，硝子体中に拡散するものと考えられている¹⁵⁾。原発性家族性アミロイドーシスでは緑内障の合併例の報告は多数ある。アミロイド線維が虹彩の色素上皮細胞と実質血管の基底膜にみられ，隅角では内皮網と強膜の中の血管周囲にみられたとの報告¹⁷⁾があり，内皮網におけるアミロイド線維の蓄積により，房水流出抵抗が増大するために眼圧上昇が惹起されると考えている。

本症例では，周辺虹彩前癒着を起こし，新しいDescemet膜は周辺虹彩前癒着部から虹彩根部に伸展していた。隅角部に形成された新生血管により隅角が閉塞し，角膜内皮細胞が虹彩根部に向かって進展し新しいDescemet膜が虹彩前面に形成されたものと考えられた¹⁸⁾。すなわち，原発先天緑内障に血管新生緑内障が合

併したが、緑内障期間が長期にわたったため内皮細胞が消失して、新しい Descemet 膜のみが虹彩前面に残ったものであった。隅角部にアミロイド沈着がみられなかったことから、原発性家族性硝子体アミロイドーシスのような続発緑内障は惹起していなかったと考えられた。

本症例において角膜アミロイドーシスの合併をみない左眼は線維柱帯切除術後の経過が良好であったことから、2歳2か月時施行した右眼の線維柱帯切除術は当初は眼圧コントロールに有効であったが、その後10歳頃に発生したルベオーシスにより眼圧コントロールが不良になったものと考えられた。しかし、角膜アミロイドーシスが血管新生緑内障発生に関与していたかどうかは明らかでない。

本症例では眼軸長が延長し、後部硝子体剥離が起り、周辺部網膜には円孔を生じていた。網膜裂孔を起こしやすい要因としては、眼軸長が長い、すなわち、強度近視がまずあげられる。網膜剥離発生には網膜側、硝子体側の2つの要因が考えられ、網膜側の要因では網膜裂孔の形成と関係深い網脈絡膜萎縮や網膜格子状変性を高頻度に合併する。また、硝子体側の要因では硝子体の液化が進行し、網膜裂孔の原因となる後部硝子体剥離を生じてくる。つまり、網膜格子状変性部において、しばしば小さな萎縮性円孔が形成され、また、同部位は網膜硝子体癒着が強くなっているために、後部硝子体剥離が合併すると格子状変性の後極側に牽引性の網膜弁状裂孔が形成されやすくなる。本症例では多発性網膜円孔がみられたが、網膜剥離は合併していなかった。組織病理像を検討してみると円孔が生じていたが、円孔周辺に色素上皮細胞の増殖がみられ、これが網膜と色素上皮の接着を強固にしていたために網膜剥離が起こっていなかったことがわかる。また、硝子体の接線方向への牽引がかかっていたことも、網膜剥離が合併しなかった原因の一つと考えられた。

本症例は第37回眼科臨床病理組織研究会で発表した。

文 献

- 1) 荒木淑郎：第1部 アミロイドーシス—歴史と概念—。塚越 廣，他(編)：アミロイドーシスとアミロイドニューロパチー。星和書店，東京，4—31，1985。
- 2) Stafford WR, Fine BS : Amyloidosis of the cornea. Arch Ophthalmol 75 : 53—56, 1966.
- 3) Klemen UM, Kulnig W, Radda TM : Secondary corneal amyloidosis. Clinical and pathological

- examinations. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 220 : 130—138, 1983.
- 4) Garner A : Amyloidosis of the cornea. Br J Ophthalmol 53 : 73—81, 1969.
- 5) Takahasi T, Kondo T, Isobe T, Okada S : A case of cornea amyloidosis. Acta Ophthalmol Scand 61 : 150—156, 1983.
- 6) Hayasaka S, Setogawa T, Ohmura M : Secondary localized amyloidosis of the cornea caused by trichiasis. Ophthalmologica 194 : 77—81, 1987.
- 7) 真島行彦, 明尾 潔, 気賀沢一輝, 秋谷 忍 : 睫毛乱生による角膜アミロイドーシス. 臨眼 41 : 366—367, 1987.
- 8) Stern GA, Knapp A, Hood GI : Corneal amyloidosis associated with keratoconus. Ophthalmology 95 : 52—55, 1988.
- 9) Hill JC, Maske R, Bowen RM : Secondary localized amyloidosis of the cornea associated with tertiary syphilis. Cornea 9 : 98—101, 1990.
- 10) Collyer RT : Amyloidosis of the cornea. Can J Ophthalmol 3 : 35—38, 1968.
- 11) 高月 清, 鍵本 忠 : アミロイドーシス. 井村裕夫, 他(編) : 臨床代謝学. 朝倉書店, 東京, 174—180, 1984.
- 12) 松崎博允, 高月 清 : アミロイドーシス. 杉本恒明, 他(編) : 内科学. 朝倉書店, 東京, 1587—1589, 1995.
- 13) 岸 章治 : アミロイドーシス. 増田寛次郎(編) : 眼科学体系 第5巻. 中山書店, 東京, 400—402, 1994.
- 14) Tsukahara S, Matuo T : Secondary glaucoma associated with primary familial amyloidosis. Ophthalmologica 175 : 250—262, 1977.
- 15) 猪俣 孟, 生井 浩, 岡山昌弘, 大島健司 : 家族性原発性アミロイドーシス. ガラス綿様硝子体混濁の本態と発生起源. 臨眼 29 : 817—822, 1975.
- 16) 奥山美智子, 出田秀尚, 安東えい子, 根木 昭, 安東由喜雄 : 硝子体混濁で発見された原発性家族性アミロイドーシスポリニューロパチーの1例. 眼紀 50 : 874—878, 1999.
- 17) Futa R, Inada K, Nakashima H, Baba H, Kojima Y, Okamura R, et al : Familial amyloidotic polyneuropathy. Ocular manifestations with clinicopathological observation. Jpn J Ophthalmol 28 : 289—298, 1984.
- 18) Gartner S, Taffet S, Friedman AH : The association of rubeosis iridis with endothelialisation of the anterior chamber : Report of clinical case with histopathological review of 16 additional cases. Br J Ophthalmol 61 : 267—271, 1977.