

実験的水晶体起因性眼内炎

—病理組織学および免疫組織化学的研究—(図13, 表3)

井 上 透 (九州大学医学部眼科学教室)

Experimental lens-induced endophthalmitis

—A histopathologic and immunohistochemical study—

Toru Inoue

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University.

要 約

Wistar-King A 系のラットを使用した水晶体の傷害実験で、水晶体を中心とした眼組織の変化を病理組織学および免疫組織化学的に検討し、以下の結果を得た。1) 実験的水晶体起因性眼内炎は同種水晶体蛋白による全身感作を行なった場合に発症し、その水晶体にラット IgG と C3 の沈着を証明した。2) 加齢ラットを使用した群では、光顕的に水晶体起因性眼内炎はみられなかったが、酵素抗体法で水晶体にラット IgG の沈着を観察した。3) 前感作なしに 8 週齢ラットの水晶体を傷害した場合には、単核細胞浸潤はみられたが、水晶体にラット IgG や C3 の沈着はみられなかった。以上の結果より、水晶体起因性眼内炎の発症には III 型アレルギー反応の関与が想定され、また宿主の加齢または水晶体質の変性の条件下では、同種水晶体蛋白による全身感作がなくても、水晶体の傷害により水晶体を場とする免疫反応を起こす可能性があると結論した。(日眼 91: 397—408, 1987)

キーワード：水晶体起因性眼内炎，免疫グロブリン，補体，前感作，加齢

Abstract

Reactions to experimental lens injury in Wistar King-A (WKA) rats were studied histopathologically and immunohistochemically. 1) Experimental lens-induced endophthalmitis (LIE) was produced after lens injury in rats sensitized by homologous lens protein in complete Freund's adjuvant. Deposition of rat IgG and rat C3 was demonstrated in lenses of LIE rats. 2) Deposition of rat IgG was observed in the experimentally injured lenses in aged WKA rats not receiving sensitization. 3) Mononuclear cell infiltration was observed in the experimentally injured lenses of 8 week old WKA rats not receiving sensitization, but rat IgG was not demonstrated in the lenses. LIE appears to be an immune complex disease and it is strongly suggested that immune reactions may occur in the injured lenses without general exposure to lens protein in aged rats or in the presence of degeneration of cataractous lens. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 397—408, 1987)

Key words: lens-induced endophthalmitis, IgG, C3, sensitization, aging

I 緒 言

水晶体の囊外摘出後、あるいは外傷後に、眼内に残

留した水晶体質が原因となって起こる遷延性の慢性炎症は水晶体起因性眼内炎 (lens-induced endophthalmitis, LIE)¹⁾ と呼ばれる。LIE は、臨床的には、眼内に

別刷請求先：812 福岡市東区馬出 3—1—1 九州大学医学部眼科学教室 井上 透

Reprint requests to: Toru Inoue, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyushu Univ.

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

(昭和62年 1 月 9 日受付) (Accepted January 9, 1987.)

残留した水晶体質を除去することにより炎症は消褪するので、水晶体が原因であることにあまり異論はなく¹⁾、また、本症患者の前房水中の抗水晶体抗体が高値であることを証明した報告²⁾もあり、LIEの発症には自己免疫的機序が関与するとされているが³⁾、どのような条件下で自己の水晶体が抗原性を獲得し眼内炎を発症してくるかは明らかにされていない。近年、人工水晶体移植術の発展に伴って、白内障手術は囊外摘出術が主流となっており、LIEの発症機構の解明は極めて重要な問題となりつつある。すなわち、LIEの発症は、眼内に残留した水晶体質の量によるのか、加齢等による宿主の水晶体蛋白に対する感受性の変化のためか、あるいは白内障またはそれによる水晶体質の変性によるのか、などの問題が解決されなければならない。

実験的には、同種の水晶体と complete Freund's adjuvant (CFA) の混合液でラットを前感作した後、水晶体を傷害することにより実験的水晶体起因性肉芽腫性眼内炎を発症させることができる⁴⁾。また、この肉芽腫性病変は、血清の腹腔内注射で受身伝達でき⁵⁾、反応の場となった傷害水晶体質に IgG および C3 の沈着を認め⁶⁾、C3 の阻害剤である cobra venom factor で炎症の発現が抑制される⁷⁾。したがってこの実験的水晶体起因性肉芽腫性眼内炎は免疫複合体による疾患であり、その発症には III 型アレルギー反応の関与が想定されている。しかし臨床的には、このように水晶体蛋白がアジュバント効果を伴って全身的に暴露される機会は少なく、また、LIE は高度の白内障を伴った高齢者に発症しやすいことから⁸⁾、実験的に LIE の発症機構を解明するためには、水晶体蛋白による前感作のみでなく、加齢モデルを用いて水晶体の傷害に対する眼組織の反応を検索する必要がある。

そこで、今回、同種の水晶体蛋白で前感作を行った 8 週齢ラット、前感作を行っていない 83 週齢と 113 週齢の加齢ラット、また前感作なしの 8 週齢ラットの 3 群で、実験的に水晶体を傷害してその病理組織学的変化を光顕的に観察するとともに、酵素抗体法間接法を用い水晶体におけるラット IgG および C3 の局在を免疫組織化学的に検索した。その結果、宿主の加齢または水晶体質の変性の条件下では、前感作なしでも、水晶体を傷害することにより水晶体を炎症の場とする免疫反応が起こりうることを明らかにすることができた。

II 実験方法

1) 実験動物

Wistar King A (WKA) 系ラットを使用し、以下の 3 群に分け実験した。

(1) 第 1 群

体重約 200g の WKA 系 8 週齢ラット 14 匹を使用し、同種の水晶体 (1 眼あたりの平均湿重量 40mg) を生理食塩水 0.5ml あたり 10mg の割合で融解した。これと等量の CFA (Difco 社製, U.S.A.) を混合した液を、1 匹あたり水晶体蛋白にして 5~7mg を 7 日毎に計 6 回皮下注射して、前感作を行った。最終感作後 7 日目に動物の右眼を 0.5% トロピカミド (0.5% 塩酸フェニレフリンを含む、ミドリン-P®) にて散瞳し、エーテル麻酔下にて 27G 針の先を曲げて角膜中央部より眼内に刺入して水晶体を大きく切囊した。操作前後に 0.3% ゲンタマイシン (ゲンタシン®) を点眼した。左眼は無処置にて対照とした。処置後 7 日目にエーテル麻酔下に両側の眼球を摘出した。

(2) 第 2 群

WKA 系 83 週齢ラット 4 匹と 113 週齢ラット 3 匹 (いずれも体重約 250g) の右眼の水晶体を第 1 群と同様にして切囊し、7 日目に両側の眼球を摘出した。

(3) 第 3 群

WKA 系の 8 週齢ラット 15 匹の右眼の水晶体を第 1 群と同様に切囊し、処置後 1, 5, 7, 14, 21 日目に各 3 匹両側の眼球を摘出した。

以上の第 1~3 群の摘出眼球は切割後、4% パラホルムアルデハイド、0.1 モル、リン酸緩衝液 (pH 7.4) にて 4℃ で 1 夜固定し、パラフィンに包埋して薄切切片をヘマトキシリン-エオジンで染色して光学顕微鏡で観察した。また、水晶体におけるラット IgG および C3 の局在を酵素抗体法間接法を用いて検索した。

2) 免疫組織化学的観察

切片の免疫組織化学的染色は、アビジン-ビオチン-ペロキシダーゼ複合体 (ABC) 法によって行った (図 1)。パラフィン包埋標本を 3~4μm の厚さに薄切し、ゼラチン塗布スライドに貼付した。切片はキシロールで脱パラフィン後エタノール系列で脱水し、蒸留水 (5 分ずつ 2 回) と 0.01 モル、リン酸緩衝食塩水 (phosphate buffer saline, PBS, 5 分ずつ 3 回) で洗浄した。内因性ペロキシダーゼ阻害を 0.3% H₂O₂ 中にて 15 分間行い、PBS で洗浄後、切片上に正常ウサギ血清を滴下し、室温で 120 分間反応して非特異反応を阻止した。過剰の血清を切片より拭い、一次抗体としてヤギ抗ラット IgG (Cappel 社製, U.S.A., 0.02 モル PBS で 800 倍希釈) またはヤギ抗ラット C3 (同) を乗せ、4℃

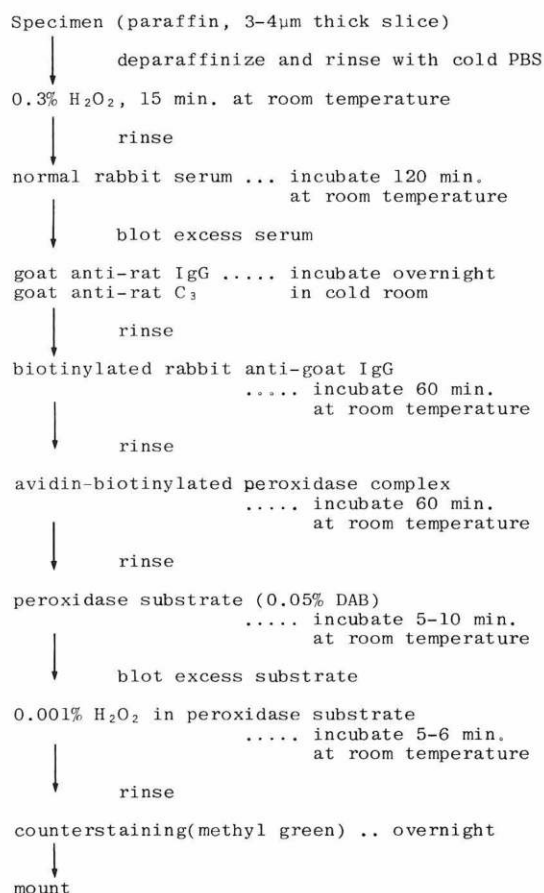


図1 アビジン-ビオチン-ペロキシダーゼ複合法

にて1夜反応した。対照として、正常ヤギ IgG(同, 800倍希釈)または正常ヤギ血清(同)を使用した。PBSで洗浄後、ビオチン化ウサギ抗ヤギ IgG(Vector 社製, U.S.A.)を二次抗体として反応した(室温60分間)。PBSで洗浄後、アビジン-ビオチン-ペロキシダーゼ複合体(ABC 試薬)を加えて、室温で60分間反応させた。さらに、PBSで洗浄後、0.05% 3,3'-diaminobenzidine (DAB) 加0.05モル、トリス塩酸緩衝液中で室温で5~10分間反応させ、過剰の基質液を拭った後、DAB-H₂O₂溶液(0.001% H₂O₂)を室温で5~6分間反応させ発色した。水洗後クロロホルムでメチルバイオレットを分別抽出した1%メチルグリーンにて1夜核染色し、エタノール系列で脱水し、封入して鏡検した。

III 結 果

1) 第1群

同種水晶体で前感作後、1眼の水晶体を破囊した群の14匹中3匹に破囊した水晶体を中心とする眼内炎が観察された。すなわち、水晶体実質の線維間に多数の好中球の浸潤がみられ、水晶体の表面および剝離した水晶体囊と水晶体質の間にはマクロファージと好中球が浸潤していた。その外側は形質細胞とリンパ球の浸潤を伴って腫脹した虹彩で取り囲まれ、水晶体起因性眼内炎(LIE)の像を呈していた(図3, 4a)。類上皮細胞や巨細胞はみられなかった。毛様体突起は少数のリンパ球や形質細胞の浸潤を伴って腫脹していたが、毛様体扁平部の炎症はごく軽度で、脈絡膜や網膜には細胞浸潤は全くみられなかった(図2)。ABC法では、LIEが観察された眼球の好中球およびマクロファージが浸潤した部位の水晶体質に一致してラット IgGの沈着を認めた(図4b, 5a)。さらにLIEを発症した3匹中2匹に細胞浸潤がみられた部位の水晶体質にラッ

表1 第1群同種水晶体蛋白による前感作ラット

光 顕		免疫組織化学	
		IgG	C3
LIE	3/14	3/3	2/3
MCI	11/14	0/11	0/11

LIE : 水晶体起因性眼内炎

MCI : 単核細胞浸潤のみみられた眼球

表2 第2群加齢ラット

	光 顕		免疫組織化学	
	LIE	MCI	IgG	C3
83週齢ラット	0/4	3/4	1/4	0/4
113週齢ラット	0/3	2/3	1/3	0/3

LIE : 水晶体起因性眼内炎

MCI : 単核細胞浸潤のみみられた眼球

表3 第3群前感作なしの8週齢ラット

	光 顕		免疫組織化学	
	LIE	MCI	IgG	C3
1日	0/3	2/3	0/3	0/3
5日	0/3	1/3	0/3	0/3
7日	0/3	2/3	0/3	0/3
14日	0/3	2/3	0/3	0/3
21日	0/3	1/3	0/3	0/3
計	0/15	8/15	0/15	0/15

LIE : 水晶体起因性眼内炎

MCI : 単核細胞浸潤のみみられた眼球

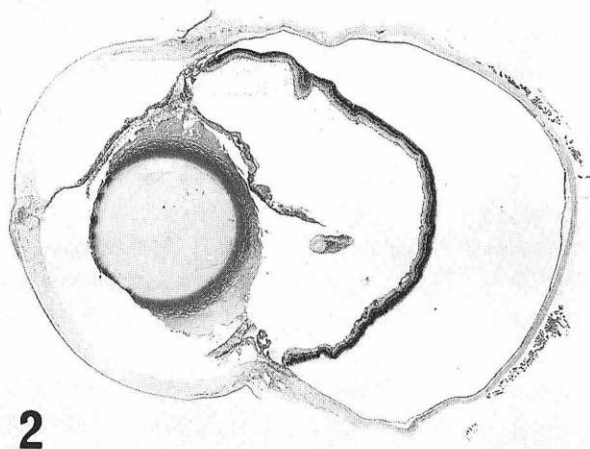


図2 LIE ラット，切囊後7日目，破壊した水晶体を中心とする眼内炎がみられる。
ヘマトキシリン—エオジン染色，×12

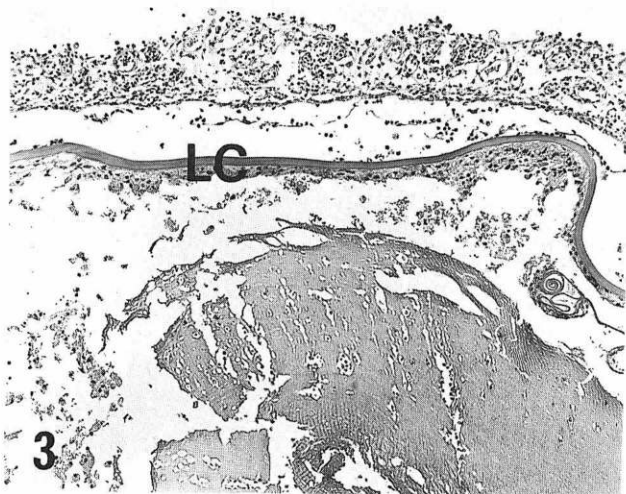


図3 LIE ラット，切囊後7日目，水晶体線維間に好中球の浸潤，水晶体表面にマクロファージと好中球の浸潤，その外側に形質細胞やリンパ球の浸潤を伴って腫脹した虹彩がみられる。LC: lens capsule. ヘマトキシリン—エオジン染色，×104

ト C3の沈着を観察した(図 5b, 表 1). 一次抗体の代りに正常ヤギ IgG や正常ヤギ血清を使用した対照では，水晶体質にラット IgG やラット C3の沈着は認めなかった(図 4c, 5c). 水晶体実質中央部には細胞浸潤はなく，また水晶体実質の断裂(fragmentation)のみで細胞浸潤がみられない部もあり(図 6a)，このような部位にはラット IgG の沈着は認めなかった(図 6b). 第 1 群の残り 11 匹には断裂した水晶体表面にマクロ

ファージを主体とし，小数のリンパ球および形質細胞を混じた単核細胞浸潤はみられたが水晶体実質内には好中球浸潤はみられず(図 7a)，ABC 法ではこのような部位の水晶体質にラット IgG の沈着を認めなかった(図 7b). 虹彩は軽度の形質細胞およびリンパ球の浸潤を伴って僅かに肥厚していた。左眼には光顕的に変化はみられず，ABC 法でも水晶体にラット IgG および C3の沈着を認めなかった。

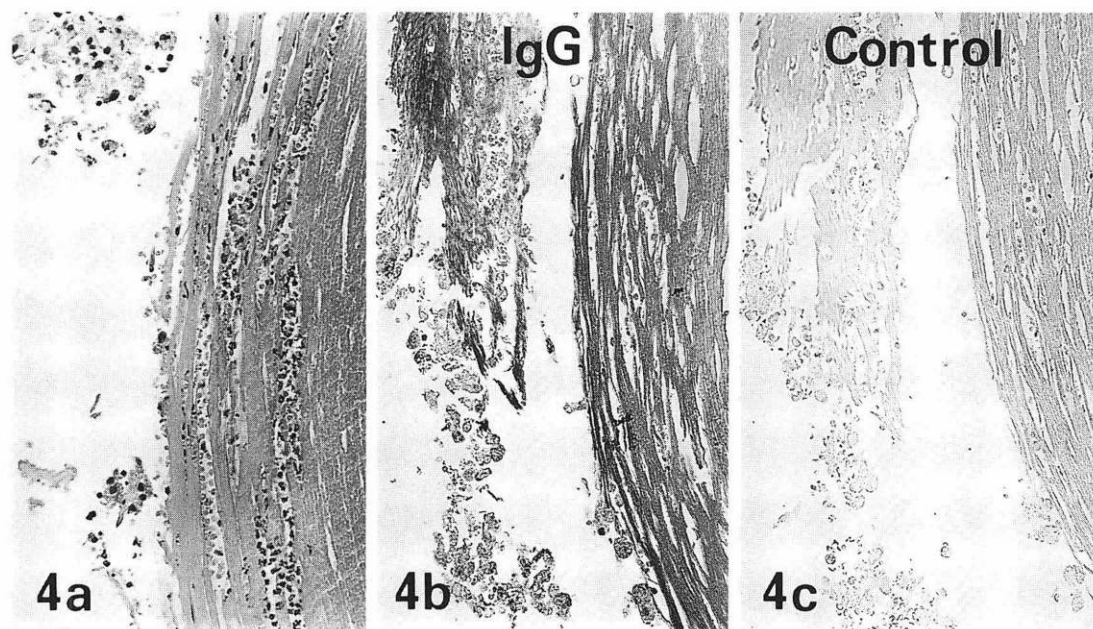


図4a LIEラット，切囊後7日目，水晶体線維間に好中球が浸潤し，水晶体表面にはマクロファージを主体とした単核細胞の浸潤がみられる。ヘマトキシリン-エオジン染色，×210

図4b LIEラット，切囊後7日目，細胞浸潤がある部位の水晶体質にラットIgGの沈着がみられる。メチルグリーン染色，×210

図4c LIEラット，切囊後7日目，一次抗体の代わりに正常ヤギIgGを使用した対照，IgGの沈着はみられない。メチルグリーン染色，×210

2) 第2群

83週齢のラット4匹中3匹，113週齢ラットの3匹中2匹の水晶体表面にマクロファージや形質細胞，リンパ球などの単核細胞が浸潤していた(図8a, 9a)。このうち，83週齢および113週齢ラットの各1匹に，このような細胞浸潤がみられた部位に一致してABC法で水晶体質にラットIgGの沈着を観察した(図8b, 9b, 表2)。一次抗体の代りに正常ヤギIgGを用いた対照では水晶体質にラットIgGの沈着は認めなかった(図8c, 9c)。また，水晶体質にラットC3の沈着はみられなかった。水晶体質は断裂の他に7匹中5匹に球状変性(globular change)と呼ばれる変性を起こしていた(図10a)が，ABC法では球状変性のみで細胞浸潤のみられない部の水晶体質にラットIgGの沈着は認めなかった(図10b)。左眼には，光顕的に水晶体の変性を認めず，ABC法でも，水晶体にラットIgGやC3の沈着はみられなかった。

3) 第3群

8週齢ラットの水晶体切囊を行った15匹では，切囊

後1日目に破囊した部の水晶体質にリンパ球，形質細胞等の浸潤がみられ(図11)，5日目と7日目では断裂した水晶体質にマクロファージを主体とし，少数のリンパ球や形質細胞を混じた単核細胞浸潤がみられた(図12, 13a)。14日目と21日目には単核細胞浸潤はごく軽度であった。ABC法では，全経過を通じてラットIgGおよびC3の沈着はみられなかった(図13b, 表3)。左眼には，光顕的に変化はみられず，ABC法でも水晶体にラットIgGやC3の沈着は認めなかった。

IV 考 按

水晶体の囊外摘出後あるいは外傷後に眼内炎が発症することは古くから知られていたが，Straub (1919) は本症の原因として水晶体蛋白の分解産物による中毒説を提唱し，本症を phacotoxic uveitis (水晶体毒性ぶどう膜炎) と名付けた⁹⁾。Verhoeff and Lemoine¹⁰⁾ は，本症患者で水晶体蛋白に対する皮内反応に陽性を示す者が多いことから，この眼内炎の原因として初めてアレルギー反応を考え，本症を phacoanaphylactic

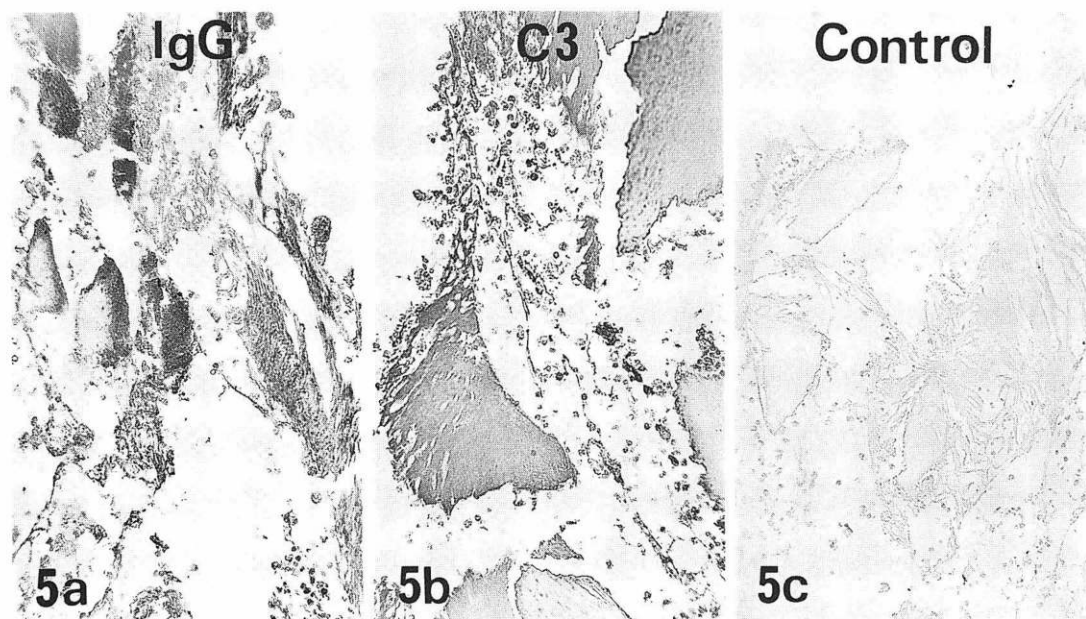


図 5a LIE ラット, 切囊後 7 日目, 細胞浸潤がある部位の水晶体質にラット IgG の沈着がみられる。メチルグリーン染色, $\times 160$

図 5b LIE ラット, 切囊後 7 日目, 細胞浸潤がある部位の水晶体質にラット C3 の沈着を認める。メチルグリーン染色, $\times 160$

図 5c LIE ラット, 切囊後 7 日目, 一次抗体の代わりに正常ヤギ血清を用いた対照。IgG および C3 の沈着はみられない。メチルグリーン染色, $\times 160$

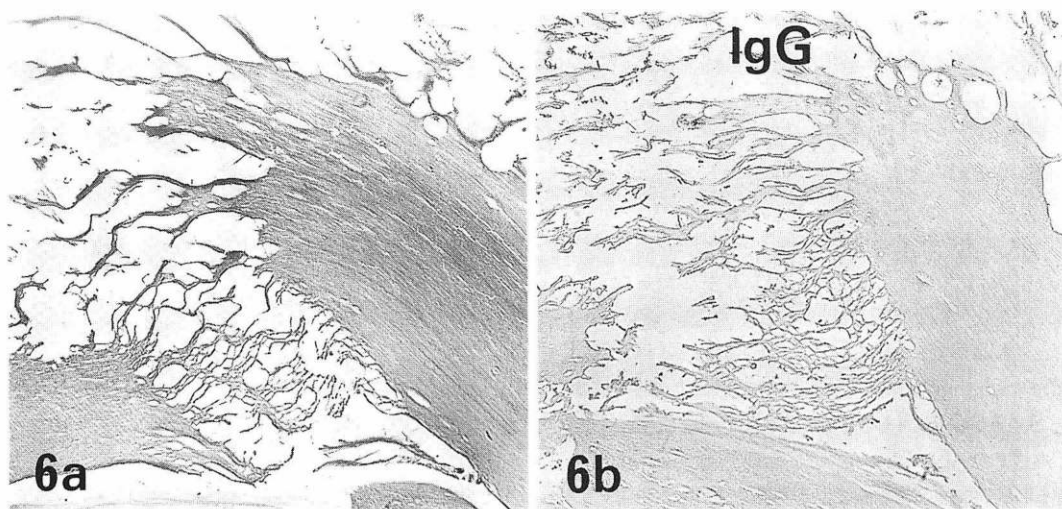


図 6a LIE ラット, 切囊後 7 日目, 水晶体に断裂 (fragmentation) はみられるが, 細胞浸潤はみられない。ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 90$

図 6b LIE ラット, 切囊後 7 日目, 水晶体にラット IgG の沈着を認めない。メチルグリーン染色, $\times 90$

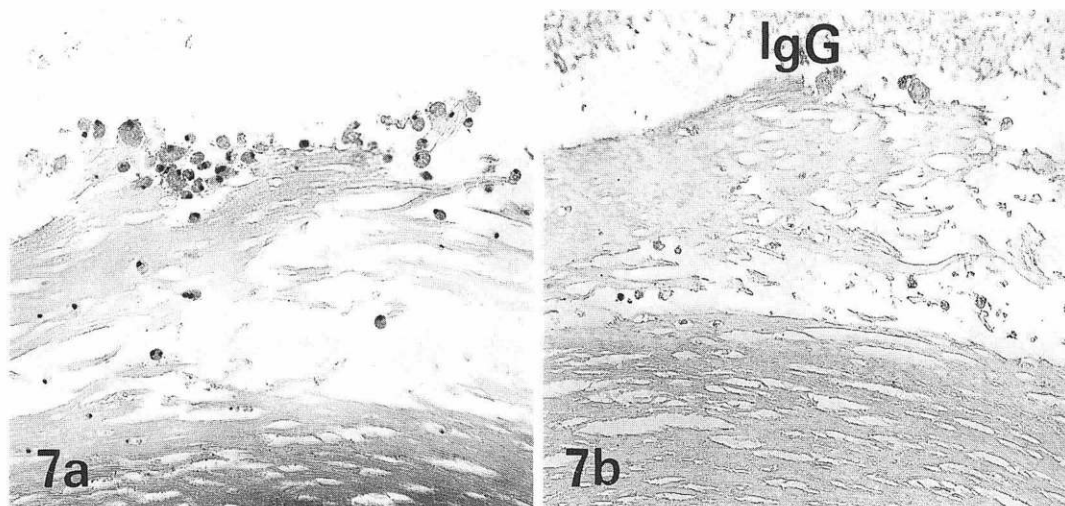


図7a 第1群ラット，切囊後7日目，水晶体表面にマクロファージを主体とする単核細胞浸潤はみられるが，水晶体線維間には好中球浸潤は認めない，ヘマトキシリン—エオジン染色， $\times 190$

図7b 第1群ラット，切囊後7日目，水晶体質にラット IgG の沈着を認めない，メチル—グリーン染色， $\times 190$

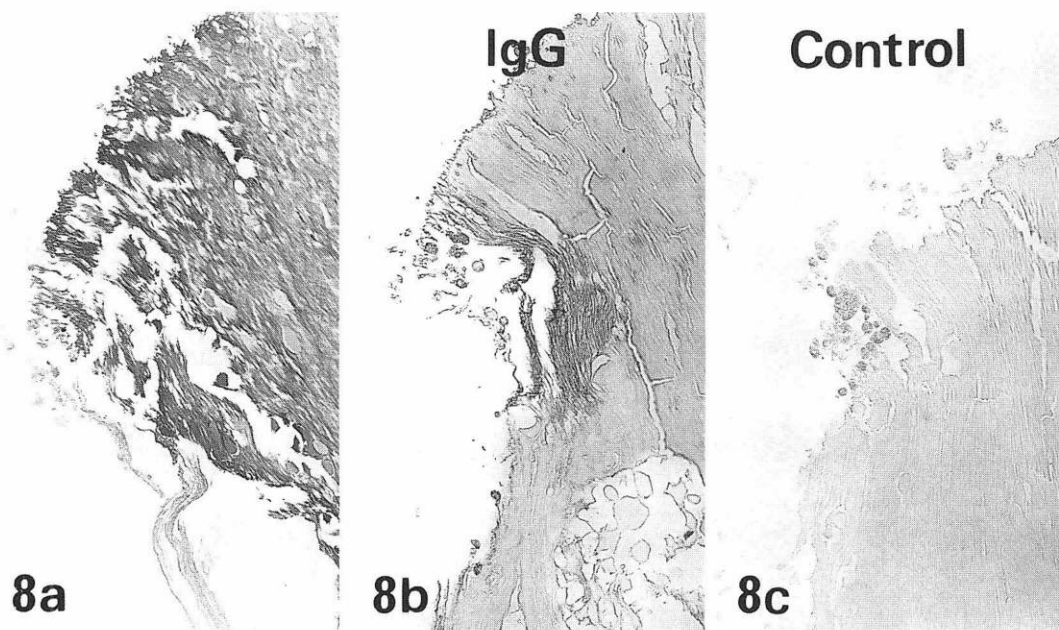


図8a 加齢ラット，切囊後7日目，水晶体質にマクロファージを主体とする単核細胞浸潤がみられる，ヘマトキシリン—エオジン染色， $\times 160$

図8b 加齢ラット，切囊後7日目，細胞浸潤のある部位の水晶体質にラット IgG の沈着がみられる，メチル—グリーン染色， $\times 160$

図8c 加齢ラット，切囊後7日目，一次抗体の代わりに正常ヤギ IgG を用いた対照，IgG の沈着はみられない，メチル—グリーン染色， $\times 160$

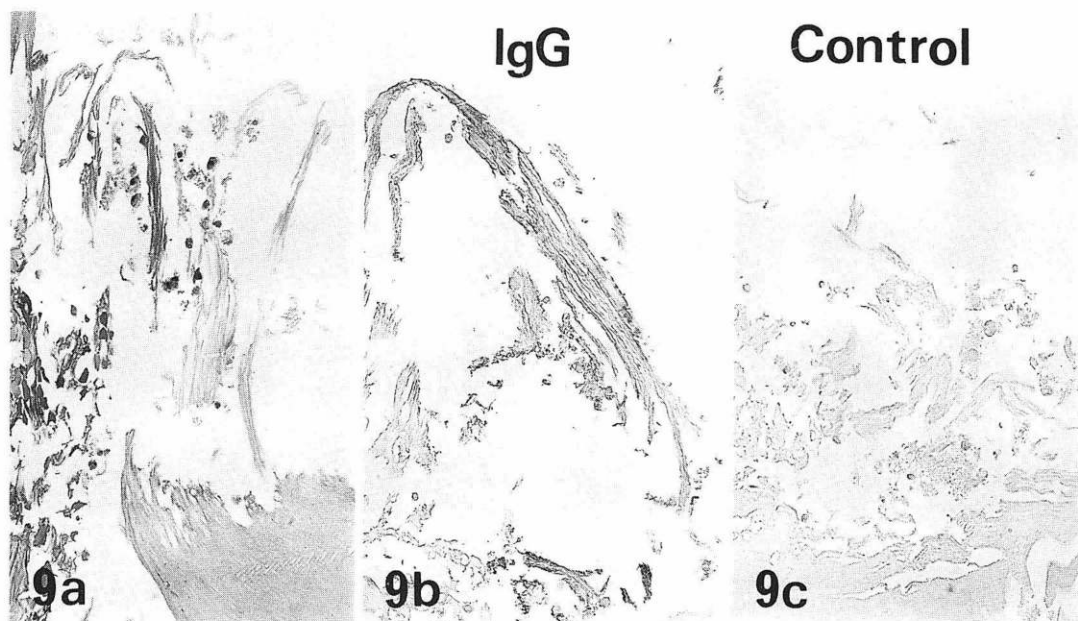


図9a 加齢ラット，切囊後7日目，水晶体質にマクロファージ，形質細胞，リンパ球等の細胞浸潤がみられる。ヘマトキシリン—エオジン染色，×170

図9b 加齢ラット，切囊後7日目，細胞浸潤のある部位の水晶体質にラット IgG の沈着を認める。メチル—グリーン染色，×170

図9c 加齢ラット，切囊後7日目，一次抗体の代わりに正常ヤギ IgG を用いた対照。IgG の沈着はみられない。メチル—グリーン染色，×170

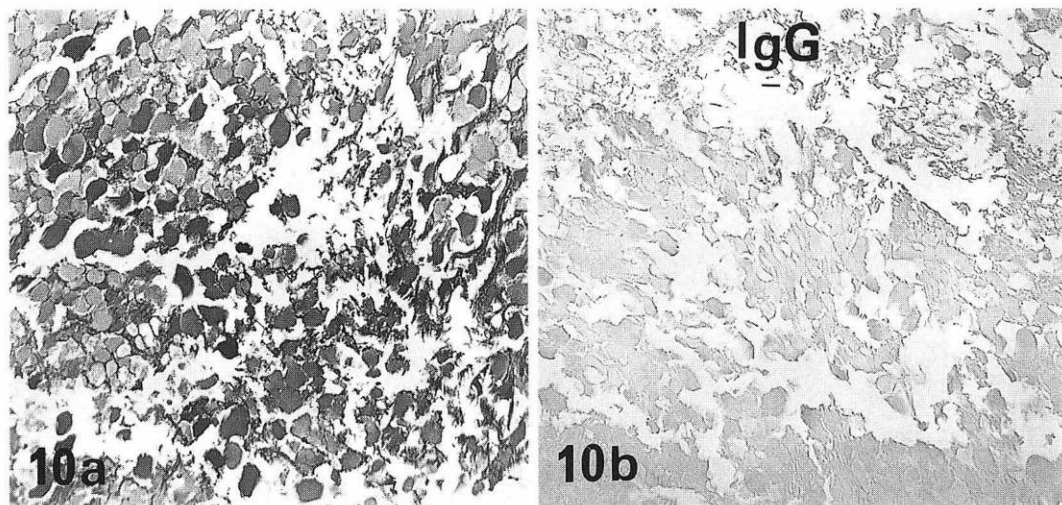


図10a 加齢ラット，切囊後7日目，水晶体質に球状変性（globular change）がみられるが，細胞浸潤は認めない。ヘマトキシリン—エオジン染色，×200

図10b 加齢ラット，切囊後7日目，水晶体質にラット IgG の沈着はみられない。メチル—グリーン染色，×200

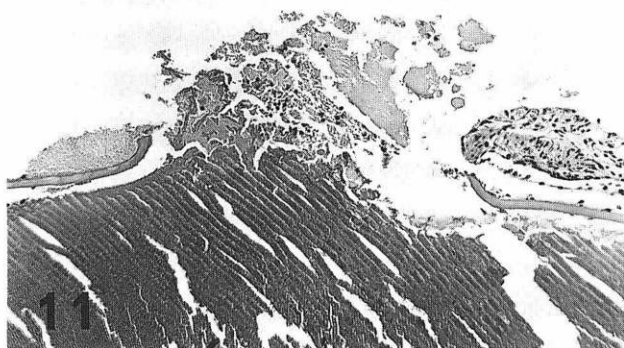


図11 第3群, 切囊後1日目, 破囊した部位の水晶体質に, リンパ球と形質細胞の浸潤がみられる. ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 122$

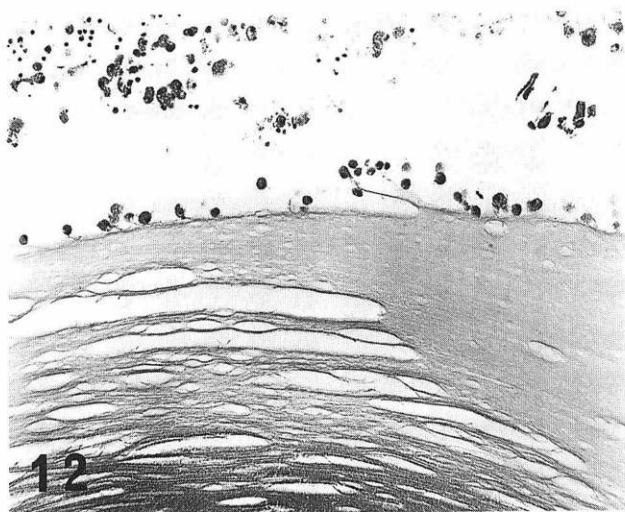


図12 第3群, 切囊後5日目, 水晶体表面にマクロファージを主体とし, リンパ球, 形質細胞を混じた単核細胞浸潤がみられる. ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 150$

endophthalmitis (水晶体過敏性眼内炎)と命名した。その後も中毒説とアレルギー説の間で論争が繰り返されたが、中毒説は水晶体質の毒性とは何であるかが証明されていないことから否定的であり³⁾、また水晶体過敏性眼内炎の名称も、眼内炎の発症様式から考えて即時型アレルギー反応を意味する過敏症 anaphylaxis という表現は適当でない²⁾、病理組織学的には、Irvine が水晶体を原因とする眼内炎を三つの病型に分類しその中で、水晶体過敏性眼内炎は水晶体を中心とする慢

性肉芽腫性眼内炎の形をとり¹⁾、水晶体毒性ぶどう膜炎は非肉芽腫性の反応性のぶどう膜炎の組織像を示す¹²⁾ことで両者を区別している。しかしこの両者はともに水晶体蛋白に対する眼組織の炎症反応であり、後者は前者の軽症型であるという説¹³⁾が有力である。以上のような理由で最近では両者を一括して水晶体起因性ぶどう膜炎 (lens-induced uveitis) と呼ぶ傾向にあった³⁾。しかし、炎症の中心は水晶体であり、ぶどう膜には反応性の細胞浸潤が生じているだけなのでこの呼称

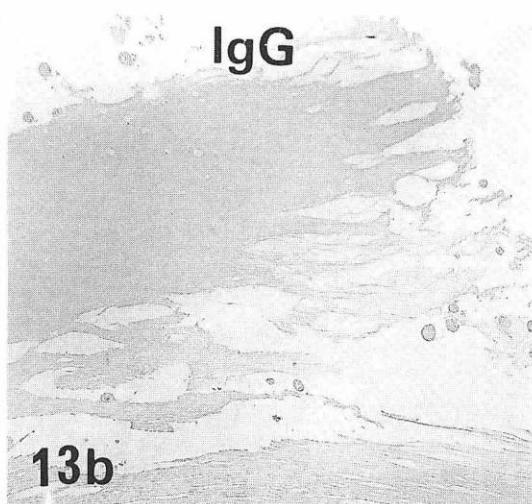
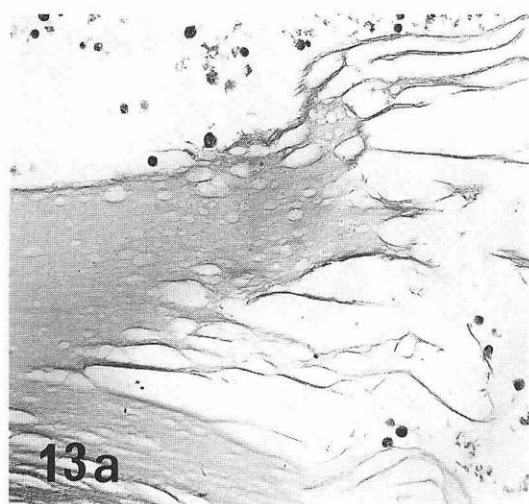


図13a 第3群, 切囊後7日目, 断裂した水晶体質にマクロファージを主体とする単核細胞浸潤がみられる. ヘマトキシリン-エオジン染色, $\times 150$

図13b 第3群, 切囊後7日目, 水晶体質にラット IgG の沈着を認めない. メチルグリーン染色, $\times 150$

もふさわしくない¹⁴⁾. 今回は, 水晶体起因性眼内炎 (lens-induced endophthalmitis)¹⁾の名称を用いた.

同種の水晶体で前感作した後, 水晶体を傷害してヒトの水晶体起因性慢性肉芽腫性眼内炎と同じ組織像を持つ実験的水晶体起因性肉芽腫性眼内炎 (experimental lens-induced granulomatous endophthalmitis, ELGE) を作成したのは Marak⁴⁾が最初である. Marak はこの方法で22匹中9匹 (41%) に ELGE の発現を報告したが, 今回同じ方法で14匹中3匹 (21%) に水晶体起因性眼内炎 (LIE) の発症をみた. すなわち, 水晶体実質内に好中球が浸潤し, 水晶体表面にはマクロファージと好中球がみられ, その外側は形質細胞とリンパ球の浸潤で腫脹した虹彩で取り囲まれ, 破囊した水晶体を中心とする眼内炎を形成していた (図3, 4a). ぶどう膜の炎症は, 虹彩に最も強く, 毛様体には軽度でリンパ球や形質細胞がみられる程度で, 脈絡膜には細胞浸潤は全くみられなかった (図2). このように, ぶどう膜の細胞浸潤が水晶体に近い程強く, 水晶体から離れるにしたがって軽微になっているのは, この眼内炎が水晶体起因性である有力な根拠となる. 今回の実験で LIE が同種の水晶体で前感作した群でのみ発症したことは, この実験モデルが水晶体を抗原とする自己免疫疾患であることを示唆している. すなわち, 全身的に水晶体蛋白に対する感作が成立した状態で, 外傷により遊出してきた自己の水晶体成分に対す

る抗原抗体反応が起きたと考えられる. また Marak らは蛍光抗体法を用い ELGE を発症したラットの水晶体にラット IgG と C3 の沈着を報告したが⁶⁾, 今回酵素抗体法間接法により水晶体にラット IgG と C3 の沈着を証明した (図4b, 5a, 5b). IgG は, 正常眼では, 角膜や毛様体突起, 脈絡膜に豊富に分布し, 虹彩や網膜, 強膜にも少量存在するが, 水晶体には正常では IgG は存在しない¹⁵⁾. 今回 LIE を発症したモデルの水晶体質に IgG の沈着を認めたことは, 水晶体を場とする免疫反応が起こっていることを示している. さらに C3 の沈着も観察したことにより, この反応が抗原抗体反応すなわち III 型アレルギー反応であることを免疫組織化学的に実証したことになる.

このように, LIE は自己の水晶体を抗原とする自己免疫疾患であると考えられるが, 今回の結果では同種の水晶体で6回にわたり繰り返し前感作した後, 水晶体を傷害した14匹 (第1群) のラットのうち, LIE を発症してきたのは3匹 (21%) のみであった (表1). これは Marak ら⁴⁾の結果 (41%) に比べ低率であったが, この理由として, 一回の感作に使用した水晶体蛋白量が平均6mg と Marak らの一匹あたり10mg に比べ低量であったことも考えられる. また前感作なしで水晶体を傷害した8週齢ラット (第3群) 15匹には, 水晶体傷害後24時間から3週までの全経過を通じ, LIE の発症はみられなかった (表3). 従来, アジュバ

ントを使用しない水晶体のみでの前感作あるいは前感作なしでの水晶体の傷害のみではLIEを発症させることはできないとされてきた⁴⁾。これは水晶体の抗原性が弱いために全身的に水晶体蛋白に対する感作が成立しにくいための、あるいは水晶体の傷害の際遊出してくる蛋白量が全身的にみてごく微量であるためと考えられる。すなわち、水晶体の重量はラットで約40mg、ヒトでも約200mgにすぎない¹⁶⁾。第1群の残り11匹、および第3群の15匹中8匹には水晶体表面にマクロファージを主体とする単核細胞浸潤はみられたが、免疫組織化学的には水晶体質にIgGの沈着はみられなかったことから(表1, 3), これは遊出した水晶体蛋白に対する貪食現象であり、自己免疫的な要因は関与していないと考えられる。

LIEの臨床例としては、水晶体の外傷により生体が水晶体蛋白の十分な感作を受けたと考えられる場合¹⁴⁾、臨床的に破囊が認められなくても病理組織学的には自然破囊が証明された例があり¹⁷⁾、また破囊がなくても白内障に伴って水晶体蛋白が水晶体囊を通して遊出し、LIEを発症してくる場合もあると考えられている¹⁸⁾。本来、自己の臓器である水晶体が炎症の原因となりうる理由の1つとして、水晶体蛋白の臓器特異性が古くから指摘されていた⁸⁾。また水晶体は無血管組織であるため血中の抗体や免疫担当細胞から隔絶されているとされてきた。すなわち、LIEは手術や外傷で遊出してきた水晶体蛋白を人体が異物とみなしたための拒絶反応(遅延型アレルギー反応)と考えられていた¹⁹⁾。しかし、水晶体蛋白が人体にとって異物であるならば、水晶体の手術や外傷後もっとしばしばLIEが発症すると考えられるが、実際にはLIEの発症頻度はそれ程高くなく、Irvine¹¹⁾は手術や外傷後眼内に水晶体質が残留した例のうち、約10%に明らかな眼内炎がみられるにすぎないと述べている。Little and Langman²⁰⁾は、水晶体以外の角膜、虹彩、網膜にも水晶体蛋白を証明し、また眼外の皮膚、脳、肺、肝、腎にも微量だが水晶体蛋白が存在することが確認されている²¹⁾。故に水晶体蛋白は臓器特異的でもなければ、完全に隔絶されている訳でもない。人体には、微量の水晶体蛋白に対する低域トレランスが成り立っており、そこへ手術や外傷で水晶体蛋白が大量に遊出してくると免疫寛容が破壊されて水晶体を抗原とする抗原抗体反応を惹起してくるという説が現在では有力である²²⁾。

加齢ラット(第2群)では、病理組織学的にLIEは

みられなかったが、単核細胞浸潤は7匹中5匹に認められ、酵素抗体法ではそのうち2匹に細胞浸潤のある部位の水晶体質に一致してラットIgGの沈着を観察した(図8b, 9b, 表2)。これは水晶体を場とする免疫反応が生じていることを示唆する所見であるが、第1群のLIEと異なり、C3の沈着はみられなかったので、この反応が抗原抗体反応である証明は得られなかった。第2群で単核細胞浸潤が観察された残り3匹には水晶体質にIgGの沈着はみられず、病理組織学的には同一の所見でも、免疫組織化学的には異なった反応が水晶体に生じていると考えられる。また加齢ラットでは、水晶体切囊により他の群でみられなかった水晶体の球状変性の像を観察した(図10a)。これはモルガン白内障のような過熟白内障の際にみられる所見であり²³⁾、切囊を受けた加齢ラットの水晶体質に変性が生じていたことを示している。この球状変性は切囊を受けた加齢ラット7匹中5匹に認められ、IgGが沈着していた加齢ラット2匹の水晶体にはいずれも著明にこの変化を認めた。すなわち、変性した水晶体質が免疫原性を獲得し、水晶体を場とする免疫反応が生じた可能性がある。しかしながら、球状変性のみで細胞浸潤がみられなかった部位の水晶体にはIgGの沈着は認めなかった(図10b)。球状変性のみではその免疫学的意義は明らかでない。

今回の加齢ラットを使用した群の結果から、同種水晶体蛋白による前感作がなくても、加齢または水晶体質の変性の条件下では、水晶体質が免疫原性をもちうることが示唆された。加齢および白内障に伴う水晶体の変化については多くの報告があり、特に不溶性蛋白の増加が注目されている。水晶体の不溶性蛋白(アルブミノイド)は、加齢並びに殆どの白内障において増量がみられ、水溶性蛋白(alpha-crystallin)の変性によるとされている²⁴⁾。アルブミノイドの抗原性および起炎性については明らかにされていないが、アルブミノイドが増加することにより変性した水晶体質が免疫原性を持つようになるのか⁸⁾、またはアルブミノイドがアジュバント効果を持つことなどが考えられている²⁵⁾。生化学的にも加齢により水晶体質が白血球の走化性を持つことが証明されており²⁶⁾、またin vivoでも加齢ラットを用いた水晶体の傷害実験で40週齢以上のラットにのみ水晶体に好中球浸潤を認めたことが病理組織学的に報告されている²⁷⁾。このような理由で、加齢または水晶体質の変性の条件下では、実験的に水晶体を傷害することにより、同種水晶体蛋白による前感

作なしでも水晶体を場とする免疫反応を生じてくる可能性があると結論される。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただきました猪俣 孟教授に深謝致します。また種々の御協力をいただきました向野利彦講師、讃井浩喜講師、板矢万里技官に心から感謝致します。

この研究は、昭和59年度日本眼科医会学術振興助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) **de Veer JA**: Bilateral endophthalmitis phacoanaphylactica. *Arch Ophthalmol* 49: 607—632, 1953.
- 2) **Witmer R**: Phaco-antigenic uveitis. *Docum Ophthalmol* 16: 271—276, 1962.
- 3) **Wirosko E, Spalter HF**: Lens-induced uveitis. *Arch Ophthalmol* 78: 1—7, 1967.
- 4) **Marak GE, Font RL, Czawlytko LN, et al**: Experimental lens-induced granulomatous endophthalmitis: Preliminary histopathologic observations. *Exp Eye Res* 19: 311—316, 1974.
- 5) **Marak GE, Font RL, Alepa FP**: Experimental lens-induced granulomatous endophthalmitis: Passive transfer with serum. *Ophthal Res* 8: 117—120, 1976.
- 6) **Marak GE, Font RL, Ward PA**: Fluorescent antibody studies in experimental lens-induced granulomatous endophthalmitis. *Ophthal Res* 9: 317—320, 1977.
- 7) **Marak GE, Font RL, Alepa FP, et al**: Effects of C3 inactivator factor on the development of experimental lens-induced granulomatous endophthalmitis. *Ophthal Res* 9: 416—420, 1977.
- 8) **Rahi AHS, Gardner A**: Immunopathology of the Eye. London, Blackwell, 204—220, 1976.
- 9) **Woods AC**: An adventure in ophthalmic literature. Manuel Straub and the tradition of toxicity in lens protein. *Am J Ophthalmol* 48: 463—472, 1959.
- 10) **Verhoeff FH, Lemoine AN**: Endophthalmitis phacoanaphylactica. *Am J Ophthalmol* 5: 737—745, 1922.
- 11) **Irvine SR, Irvine AR**: Lens-induced uveitis and glaucoma. Part I. Endophthalmitis phacoanaphylactica. *Am J Ophthalmol* 35: 177—186, 1952.
- 12) **Irvine SR, Irvine AR**: Lens-induced uveitis and glaucoma. Part II. The “phacotoxic” reaction. *Am J Ophthalmol* 35: 370—375, 1952.
- 13) **Zimmerman LE**: Lens-induced inflammation in human eyes. In Maumenee AE, Silverstein AM (eds): Immunopathology of Uveitis, Baltimore, Williams & Wilkins, 221—232, 1964.
- 14) **猪俣 孟, 井上 透, 牛島博美**: 両眼の水晶体起因性慢性肉芽腫性眼内炎, 病理組織学的研究, *臨眼* 36: 241—250, 1982.
- 15) **Allansmith MR, Whitney CR, McClellan BH, et al**: Immunoglobulins in the human eye. *Arch Ophthalmol* 89: 36—45, 1973.
- 16) **Scammon RE, Hesdorffer MB**: Growth in mass and volume of the human lens in postnatal life. *Arch Ophthalmol* 17: 104—112, 1937.
- 17) **Allen JC, de Venecia G**: Spontaneous lens rupture with uveitis. *Am J Ophthalmol* 67: 144—149, 1969.
- 18) **石川祐二郎, 川田芳里, 石川勇一郎**: 一眼の白内障囊外摘出後, 他眼に水晶体過敏性眼内炎を起こした3症例について, *眼紀* 28: 1260—1265, 1977.
- 19) **Luntz MH, Wright R**: Lens induced uveitis. *Exp Eye Res* 1: 317—323, 1962.
- 20) **Little J, Langman J**: Lens antigens in the intraocular tissues of the human eye. *Arch Ophthalmol* 72: 820—825, 1964.
- 21) **Perkins ES, Wood RM**: Antigenic components of guinea pig tissues. *Exp Eye Res* 2: 255—264, 1963.
- 22) **Marak GE, Font RL, Rao NA**: Abrogation of tolerance to lens protein. 1. Effects of lipopolysaccharide. *Ophthal Res* 11: 192—198, 1979.
- 23) **Yanoff M, Fine BS**: Ocular Pathology. Philadelphia, Harper & Row, 453—459, 1975.
- 24) **Clark R, Zigman S, Lerman S**: Studies on the structural protein of the human lens. *Exp Eye Res* 8: 172—182, 1969.
- 25) **Behrens M, Manski W**: Immunogenic uveitis in inbred rats: II. Ocular response to crystallin and albuminoid in lens-sensitized inbred rats. *Ophthal Res* 5: 89—102, 1973.
- 26) **友田隆子**: 水晶体の多核白血球走化性因子 (chemotactic factor) —第1報, chemotaxis assay による証明—. *日眼* 89: 317—322, 1985.
- 27) **友田隆子**: 水晶体の多核白血球走化性因子 (chemotactic factor) —第2報, 病理実験による証明—. *日眼* 89: 619—623, 1985.