

Exfoliation syndrome における水晶体の

電子顕微鏡的研究 (図10, 表2)

布田 龍佑・清水 勉 (熊本大学医学部眼科学教室)
有田 達生・丸岡 晶子

Electron Microscopic Study of the Lens in Exfoliation Syndrome

Ryusuke Futa, Tsutomu Shimizu, Tatsuo Arita and Shoko Maruoka

Department of Ophthalmology, Kumamoto University Medical School

要 約

水晶体自身が PE material を産生しうるか否か、もし産生しうるとすればその部位はどこかを明らかにするため、臨床的に著明な PE material が認められた水晶体7検体を電顕にて観察した。その結果水晶体赤道部より約1mm 前方(前赤道部)の上皮細胞の前囊側に多数の小陥凹部があり、そこから前囊側に向う直径10~25 nm の微細線維が認められた。この線維は serial tangential section で追跡すると、前囊表面近くで撚り合されて直径を増し、前囊表面に集積している直径40~50nm の典型的な PE material と連続していた。これらの変化は水晶体の他の部分および PE material が観察できなかった水晶体ではみられなかった。以上の結果より、水晶体の前赤道部における上皮細胞は、PE material を産生しうるものと推察した。(日眼 92: 173—181, 1988)

キーワード：水晶体落屑症候群、水晶体偽落屑物質、水晶体上皮細胞、電顕、基底膜疾患

Abstract

Seven lenses with pseudoexfoliative material were observed electron-microscopically in order to clarify the possibility of formation of this material on the lens. Small pits of the lens epithelium were found at the pre-equatorial zone of the lens in sagittal sections. Fine fibrils, 10~20nm in diameter, were found from the pits to the surface of the lens capsule. These findings could not be observed either at other parts of the lens with pseudoexfoliative material or in 5 control lenses without pseudoexfoliative material. In serial tangential sections, the fine fibrils were found to continue from the pits to the surface of the lens capsule. Two or three fine fibrils were twisted together and formed typical pseudoexfoliative material, 40~50 nm in diameter, near the surface of the capsule. These findings indicate that the lens epithelium at the pre-equatorial zone contributes to the formation of pseudoexfoliative material. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 173—181, 1988)

Key words: Exfoliation syndrome, Pseudoexfoliative material, Lens epithelium, Electron microscopy, Basement membrane disease

別刷請求先：860 熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部眼科学教室 布田 龍佑 (昭和62年8月27日受付)

Reprint requests to: Ryusuke Futa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kumamoto Univ. Medical School

1-1-1 Honjō, Kumamoto 860, Japan

(Accepted August 27, 1987)

I 緒 言

pseudoexfoliative material (以下 PE material と略す) の産生部位に関して、私達はさきに毛様体¹⁾、虹彩²⁾³⁾について検討し、同部において産生される可能性の大きいことを報告した。

水晶体における PE material の産生に関しては、1964年 Bertelsen ら⁴⁾の電顕による報告以来、数多くの研究者^{5)~13)}によってその可能性が示唆されているが、一方これに対して異議を唱える報告^{14)~19)}も多い。

そこで今回は水晶体がはたして PE material を産生しうるか否か、産生しうるとすればその部位はどこかを明らかにするために、透過型、走査型電顕を用いて観察を行った。その結果、水晶体前赤道部の上皮細胞において、PE material が産生される可能性のきわめて強い所見を得たので報告する。

II 対象および実験方法

対象は表1に示すごとく、水晶体全摘出術により得られた、臨床的に著明な PE material が認められた水晶体7検体を用いた。症例の年齢は67歳から76歳にわたっており、7症例中3症例は緑内障を有していた。

コントロールとしては、同様に得られた PE material のない水晶体5検体を用いた。症例の年齢分布は46歳から82歳であり、5症例中3症例は緑内障を有していた(表2)。

実験方法は水晶体凍結全摘出術により得られた水晶

体を、直ちに4℃の2.5%グルタルアルデヒドにて固定し、前後方向に楔状に細切したのち、以下の方法にて標本を作製し、観察した。

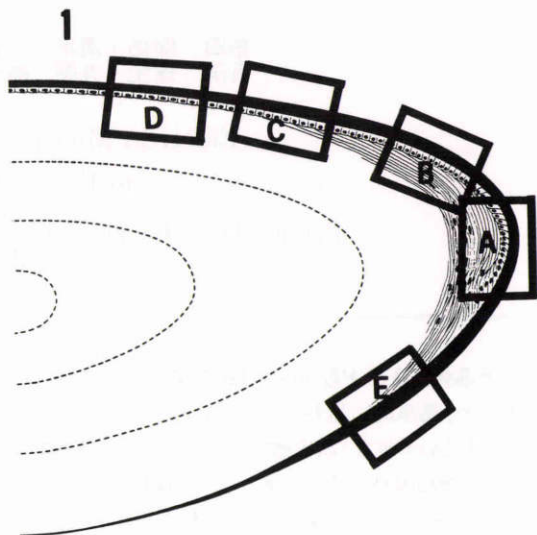


図1 観察部位。A：赤道部，B～D：赤道部よりそれぞれ1, 2, 3～4mm 前方，E：後囊側

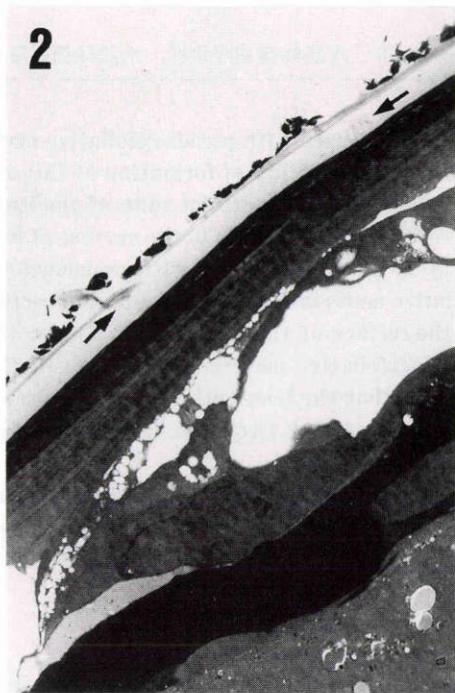


図2 症例3，光顕標本。赤道部より1mm 前方の前囊内(B)に認められたトルイジン青に淡染する線維束(矢印) 撮影倍率の200倍

表1 対象

症例	年齢	性別	緑内障
1	70	M	+
2	74	F	—
3	67	F	+
4	67	M	+
5	75	M	—
6	71	M	—
7	76	F	—

表2 コントロール

症例	年齢	性別	緑内障
1	70	M	+
2	74	F	—
3	82	F	—
4	58	F	+
5	46	M	+

透過型電顕用には、細切標本を1%オスミウム酸にて後固定、型のごとくアルコール系列にて脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。この包埋資料から Reichert ultramicrotome にて厚さ約 $1\mu\text{m}$ の光顕用切片を作製し、トルイジン青染色を行った。この標本を光顕にて観察の上、図1に示すごとく赤道部(A)、赤道部より1mm前方(B)、2mm前方(C)、3~4mm前方(D)および後囊側(E)を中心としてトリミングし、Reichert ultramicrotome にて超薄切片を作製した。また症例5においては、赤道部より1mm前方(B)の前囊部を可能な限り薄切方向と平行になるよう資料の方向を調整して serial tangential section を作製した。これらの切片を酢酸ウラニル、クエン酸鉛による二重染色後、日立 HU12A 透過型電顕にて観察した。

走査型電顕用には、固定、脱水された標本をアルコール系からプロピレンオキサ이드に浸透した後、酢酸イソamilに置換し、日立 HCP-2にて臨界点乾燥、エイコーイオンコーター (EIKO IB-3) で白金パラジウムイオンコートし、日本電子 JSM-50A 走査型電顕にて

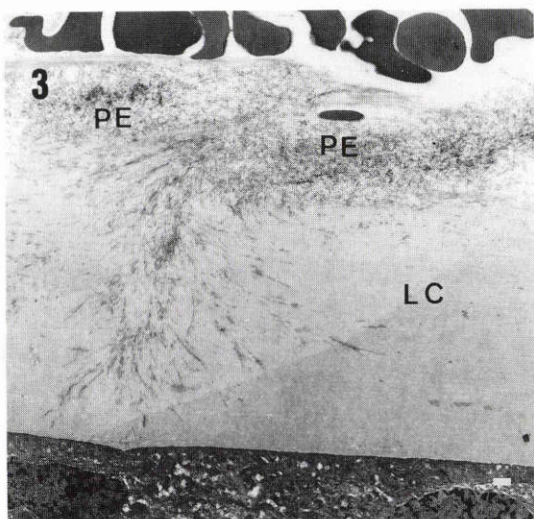


図3 症例3, 前赤道部(B). 微細線維は水晶体囊(LC)を貫いて水晶体表面のPE material (PE)と連続している。バーは $1\mu\text{m}$

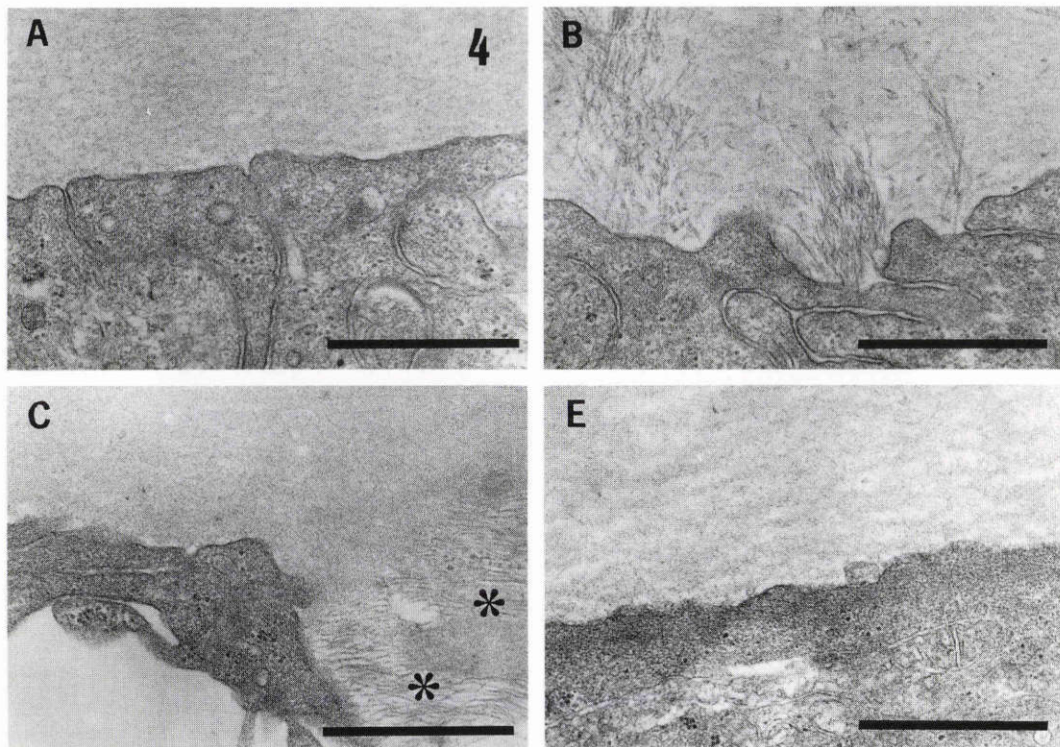


図4 症例4. 前赤道部(B)の水晶体上皮の小陥凹部より前囊側へ伸びる直径約20nmの微細線維がみられる。星印は赤道部より2mm前方(C)の前囊内にみられた直径約10nmの微細線維。

観察した。

III 結 果

光学顕微鏡による観察では、対象すなわち PE material が認められた水晶体全例にトルイジン青に淡染する物質が水晶体前囊表面にみられた。また症例 3, 5 においては、この物質は赤道部より 1mm 前方の部位 (B) で前囊表面のみならず、嚢内へ伸びる線維束として認められた (図 2)。一方、コントロール水晶体においては、上記の変化はまったく認められなかった。

透過型電顕による観察では、水晶体上皮側より前囊

表面に存在する典型的な PE material へと連続する微細線維が認められた (図 3)。この微細線維が存在する部位は、赤道部より 1mm 前方を中心とした部分 (B) のみであった。この部では水晶体上皮細胞の前囊側に小陥凹が認められ、その底部の細胞膜が不鮮明となった部から微細線維が束となって、前嚢内へ向ってほぼ垂直に噴出するような形で伸びていた。この線維の直径は 10~25nm であり、周期性は認められなかった (図 4B, 5B, 6)。上皮細胞内にも線維性物質が存在していたが、これらの線維は直径 8~10nm と細く、細胞内に均等に分布しており、とくに小陥凹部に向って集中す

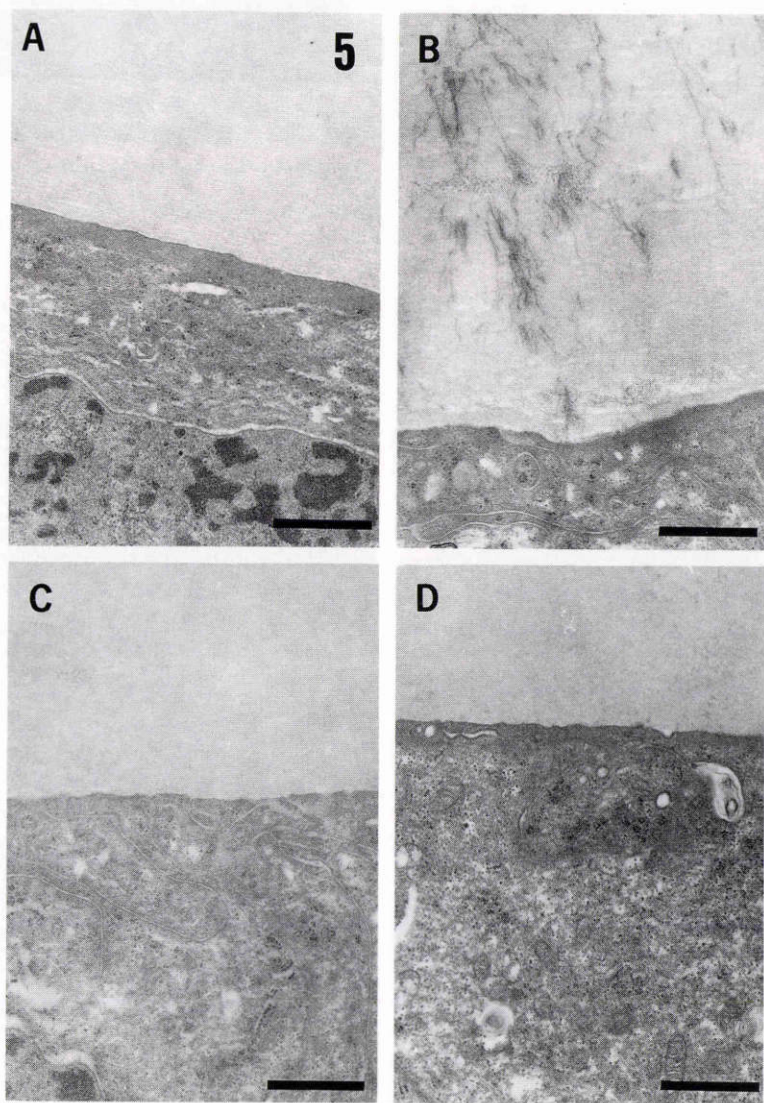


図 5 症例 3. 前赤道部 (B) の上皮の小陥凹部より前嚢側へ伸びる微細線維。

る像はみられなかった(図6). そのほか水晶体前囊内には, 前囊とほぼ平行に走る直径10~12nm, 約600nmの周期性を有する線維束も認められた(図5B).

赤道部および赤道部より2mm, 3~4mm 前方の部分(AおよびC, D)では, 水晶体上皮細胞の前囊側は比較的平坦で, 小陥凹に乏しく, 細線維の噴出像は認められなかった. しかし周期性を有し, 横走する線維束はこれらの部分でも認められた(図4C). 後囊側(E)では, 細線維はまったく観察できなかった(図5E).

水晶体前囊表面と接線方向に作製した標本では, 水晶体上皮細胞内に境界鮮明な小陥凹がみられ, その中に直径約20nmの細線維の集合像が認められた(図7a, b). 上皮細胞の真上の囊内では, これらの細線維は束となって水晶体前囊を貫通する所見が観察された(図7b, c). 水晶体前囊のほぼ中央部では, これらの線維は顆粒状の集合体となり, 表面に近づくにつれ渦巻状を呈し, 2~3本がより合され, 渦巻の中央では直径40~50nmの分節状を呈する典型的なPE materialを形成していた(図8a). 水晶体前囊表面では, すべて定

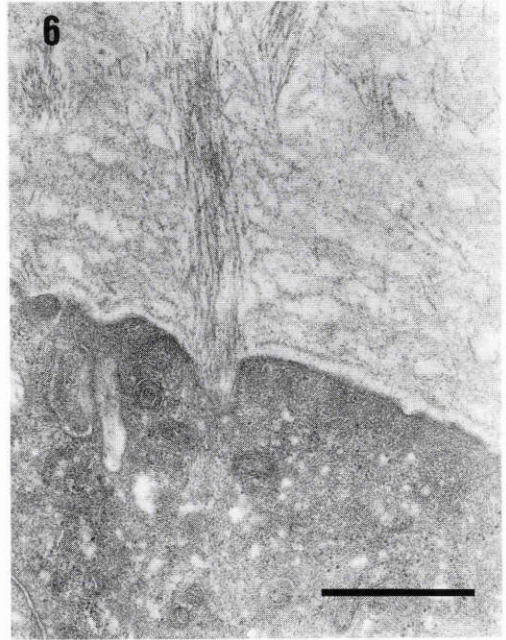


図6 症例1. 微細線維は小陥凹部より前囊内に向けて垂直に走行している.

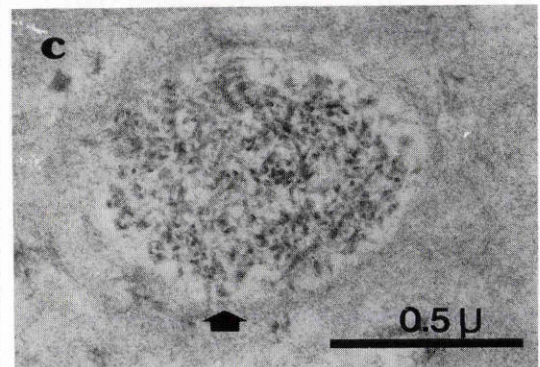
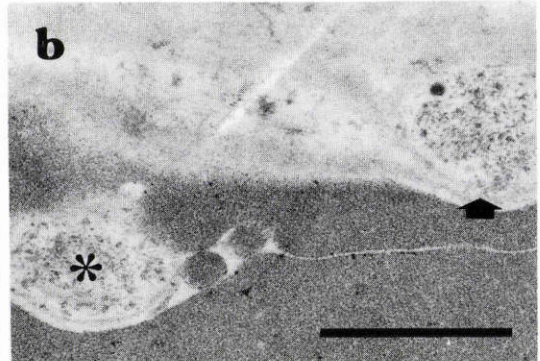
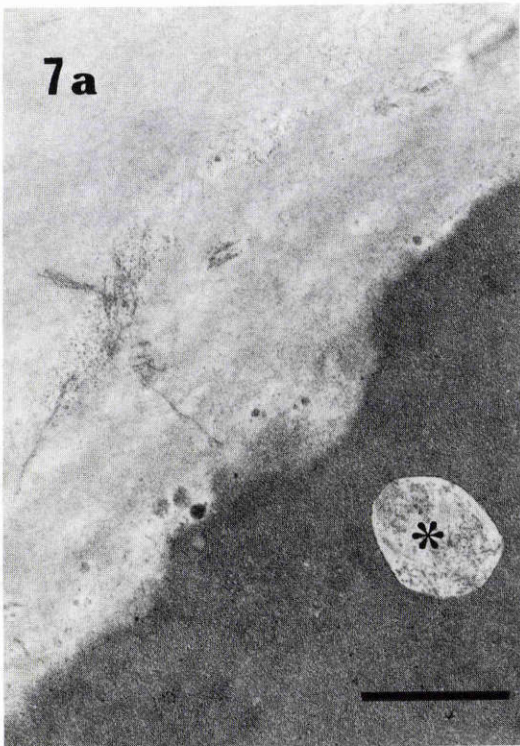


図7 症例5, tangential section. 水晶体上皮細胞内にみられた微細線維を含む小陥凹部(7a, b, 星印). この微細線維は上皮細胞の直上の囊内では, 囊を貫く線維束を形成している(7b, c, 矢印).

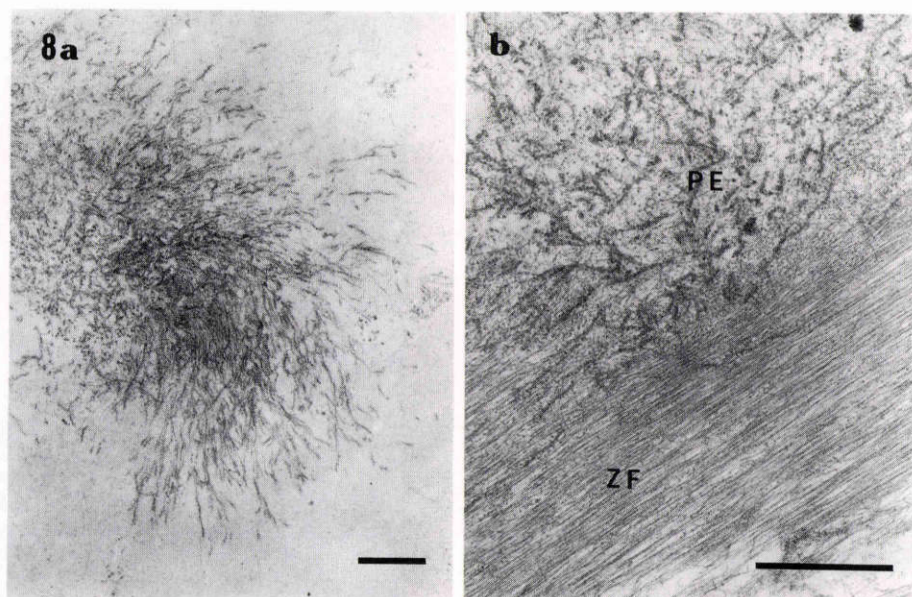


図8 症例5, tangential section. 水晶体前囊表面近くでは, 微細線維は渦巻状となり, より合されてその直径を増している (a), 表面では典型的な PE material (PE) と毛様小帯 (ZF) が混在している (b).

型的な PE material の形態を示し, 一部は毛様小体と混り合っていた (図 8b).

コントロール水晶体では, 赤道部および前囊側 (A~D) のいずれの部位においても, 水晶体上皮細胞の前囊側は比較的平滑であり, 垂直方向に走る線維は観察できなかった. しかし上皮細胞内には直径8~10nmの微細線維が細胞質内に均等に認められた. さらに赤道部より2mm前方にかけての前囊内には, 前囊とほぼ平行に走る周期性を有する細線維束が認められた.

走査電顕による観察では, 赤道部より約1mm前方の部を中心として, 顆粒状の沈着物の集積がみられた. 高倍率にて観察すると, この顆粒は微細線維が糸玉状に集合したものであることが判った. この微細線維の直径は50nmであった (図9).

IV 考 按

今回私達の研究で観察された対象水晶体, すなわち PE material を有する水晶体の囊内または囊上での electron dense な微細線維は以下の3種類であった.

1. 前赤道部の水晶体上皮の小陥凹部よりほぼ垂直に水晶体囊内に立ち上り, 水晶体囊を貫いて囊外に向う線維. その直径は10~25nmであり, 囊表面に近づく程大きくなる傾向を示していた (図4~8). 2. 赤道部

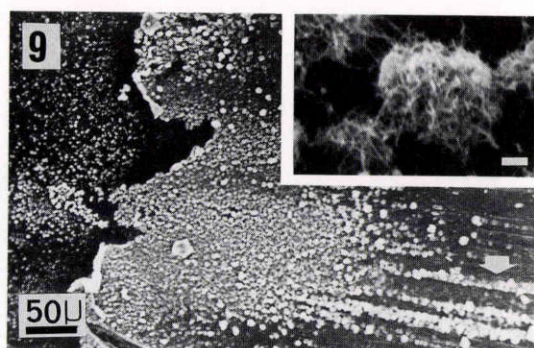


図9 症例2. 走査電顕. 前赤道部水晶体表面における PE material. 矢印は毛様小体に附着した PE material を示す.

から前囊にかけて, 水晶体囊とほぼ平行に走る線維束. 直径は10~12nmであり, 約600nmの周期性を有していた (図4c, 5). 3. 水晶体囊表面にみられる直径約12nmの直線的走行をとる線維 (図8b).

この3種類の線維のうち2と3は臨床的に PE material が認められていないコントロールの水晶体においても観察されている. 2に関しては Hogan らの成書²⁰⁾に記載されている linear densities と, 3は毛様小帯と形態学的に一致するものである. しかし1に

についてはPE materialが認められる水晶体にのみ観察され、コントロール水晶体にはまったく観察されなかったことから、PE materialとの関係が強く示唆された。1の線維の出現部位に関しては、赤道部より1mm前方を中心とした幅約1mmの部位に局限しており、他の部位では観察できなかった。この部は解剖学的には前赤道部と呼ばれ⁵⁾、臨床的にはperipheral bandの出現部位と一致し、かつ走査電顕にて観察された顆粒状のPE materialの位置とも一致していた。

PE materialの産生部位として、これまでに毛様体^{1)21)~23)}、および虹彩^{1)~3)23)~27)}が挙げられている。房水の主な流出路である前房隅角部においては、多数の電顕的観察による報告^{28)~33)}がなされているが、PE materialの産生に関する確実な証拠は現在のところ見出されていない。

水晶体におけるPE materialの存在は、瞳孔縁と並んで臨床的には最もしばしば観察されるが、水晶体局所において本物質が産生されるか否かに関しては、いまだ議論が分かれるところである。水晶体上皮細胞がPE materialを産生しうることを、電顕による観察結果より初めて報告したのは1964年 Bertelsen ら⁴⁾である。彼らはPE materialは発生部では細線維様物質で

あり、顆粒状となって水晶体囊を通り抜け、その表面に達したときに再び線維状となって特徴ある形態で表面に附着するとのべている。その後1970年代までに Ashton ら⁵⁾、Dark ら⁶⁾、Larsen⁷⁾、Ghosh ら⁸⁾、Seland⁹⁾、Dickson ら¹⁰⁾がPE materialの産生の場として水晶体上皮を挙げている。

一方、1973年 Benedikt ら¹⁴⁾¹⁵⁾は透過型電顕にてほぼ同様な所見を観察し、形態学的にはその類似性を認めながらも、水晶体上皮の陥凹部に出現する細線維とPE materialの連続性がないことより、水晶体上皮産生説を否定している。Davanger¹⁶⁾は走査型電顕による観察の結果、その分布状態より産生よりむしろ房水からの物質の凝結と蓄積によるとした方が理解しやすいとした。さらに Sugar¹⁸⁾は臨床的にPE materialは水晶体摘出後も増加することより、本物質の水晶体起源説に反対の立場をとっている。また Takai ら¹⁹⁾はPE materialは主として変性した毛様小帯より成ると報告した。

このように1970年代には、PE materialの水晶体上皮由来説に多くの反対意見が唱えられたが、最近になり再び水晶体上皮由来に賛成する報告^{11)~13)}がみられ、いまだ結論が得られていないのが現状である。

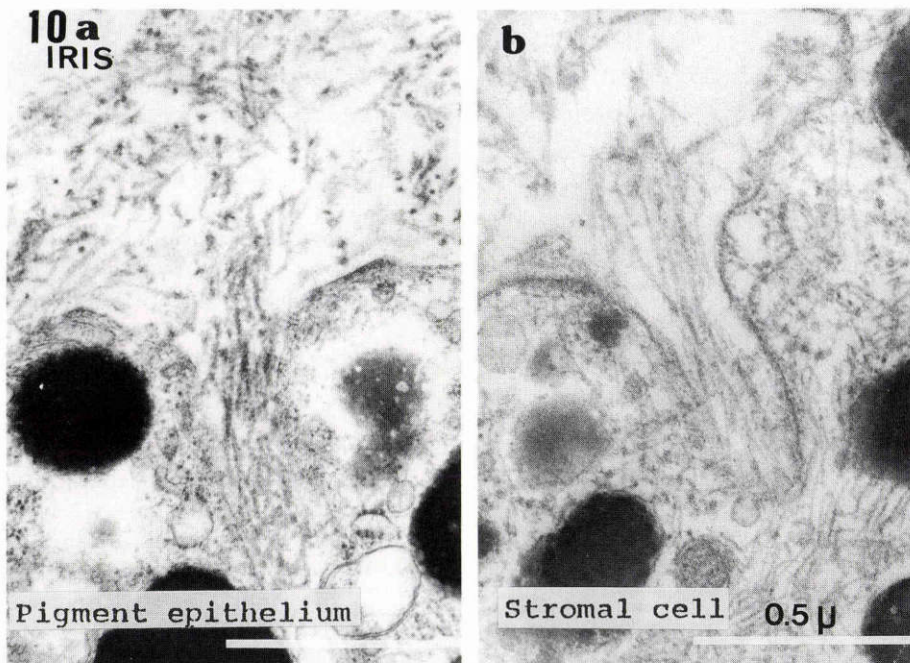


図10 虹彩色素上皮細胞 (a)、実質細胞 (b) においても微細線維の出現形態は水晶体上皮と同様である。

今回の私達の観察結果は、水晶体上皮細胞はPE materialの産生源となりうることを示している。その理由としては、臨床的にPE materialがみられた水晶体にのみ上皮細胞の小陥凹部から垂直に走る特有な微細線維が認められ、かつこの線維はserial tangential sectionにおいて水晶体前囊表面に存在する典型的なPE materialとの連続性が認められたことである。またその部分は前赤道部に限局されており、これは走査電顕により観察されたperipheral bandの部位とほぼ一致していた。さらにこの細胞表面と微細線維の形態および相互関係が、私達がさきにPE materialの産生部位として報告した虹彩色素上皮²⁾、虹彩実質細胞³⁾のそれらときわめて類似していることも、その裏付けといえる。すなわちこのいずれの細胞においても、基底膜が消失または偏位した部分に小陥凹が認められ、その底部の細胞膜が不鮮明になった部分より直径約14~20nmの微細線維が出現しており(図10)、この形態学的類似性は本物質の産生所見としてきわめて重要であると考えた。

Exfoliation syndromeを基底膜疾患として位置付ける考えは、PE materialがしばしば眼内の基底膜と密に関係して出現していることから、Ringvold²⁴⁾、Laydenら²⁶⁾、Eagleら²³⁾により提唱されている。水晶体囊も水晶体上皮細胞の基底膜である²⁰⁾ので、部位的にはPE materialが産生される可能性は十分に存在する。またこれらの変化は高齢者の水晶体、虹彩、毛様体などにも観察されることから、加齢変化がその産生になんらかの関与をしていることも考えられる。しかし、その発生機序については現在のところ不明である。さらにPE material自身の本態についても、今回の研究では解明できなかったが、アミロイドと共通の特性を有する物質と考えられており^{10)12)34)~36)}、近い将来解明されるものと信ずる。

文 献

- 1) 清水 勉, 布田龍佑, 原 敬三: 水晶体囊緑内障におけるpseudoexfoliative materialの局在部位に関する電顕的研究. 日眼 84: 1305—1318, 1980.
- 2) Shimizu T, Futa R: The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 223: 77—82, 1985.
- 3) Shimizu T: Changes of iris vessels in capsular glaucoma: Tree-dimensional and electron microscopic studies. Jpn J Ophthalmol 29: 434—452, 1985.
- 4) Bertelsen TI, Drablös PA, Flood PR: The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule. A product of the lens epithelium. Fibrilopathia epitheliocapsularis. Acta Ophthalmol 42: 1096—1113, 1964.
- 5) Ashton N, Shakib M, Collyer R, et al: Electron microscopic study of pseudo-exfoliation of the lens capsule I lens capsule and zonular fibers. Invest Ophthalmol 4: 141—153, 1965.
- 6) Dark AJ, Streeten BW, Jones D: Accumulation of fibrillar protein in the aging human lens capsule with special reference to the pathogenesis of pseudoexfoliative disease of the lens. Arch Ophthalmol 82: 815—821, 1969.
- 7) Larsen JS: Senile exfoliation (pseudoexfoliation, fibrilopathia epitheliocapsularis) of the lens capsule in a postmortem material. Acta Ophthalmol 47: 676—684, 1969.
- 8) Ghosh M, Speakman JS: Inclusions in human lens capsule and their relationships to senile exfoliation. Canad J Ophthalmol 7: 413—427, 1972.
- 9) Seland JH: Histopathology of the lens capsule in fibrilopathia epitheliocapsularis (FEC) or so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation. An electron microscopic study. Acta Ophthalmol 57: 477—499, 1979.
- 10) Dickson DH, Ramsey M: Fibrilopathia epitheliocapsularis. Review of the nature and origin of pseudoexfoliative deposits. Trans Ophthalmol Soc UK 99: 284—292, 1979.
- 11) Bergmanson JPG, Jones WL, Chu LWF: Ultrastructural observations on (pseudo-) exfoliation of the lens capsule: A re-examination of the involvement of the lens epithelium. Brit J Ophthalmol 68: 118—123, 1984.
- 12) Garner A, Alexander RA: Pseudoexfoliative disease: Histochemical evidence of an affinity with zonular fibers. Brit J Ophthalmol 68: 574—580, 1984.
- 13) 上野脩幸, 野田幸作, 玉井嗣彦他: Exfoliation syndromeにおける虹彩・水晶体癒着について. 臨眼 39: 768—769, 1986.
- 14) Benedikt O: Morphologische Veränderungen beim sogenannten Exfoliations-syndrome. Klin Mbl Augenheilk 162: 465—477, 1973.
- 15) Benedikt O, Auböck L, Göttinger W, et al: Vergleichende rasterelektronen-mikroskopische und transmissionselektronen-mikroskopische Untersuchungen an Linsen bei sogenannten Exfoliationssyndrom. Graefes Arch Ophthalmol 187: 249—264, 1973.
- 16) Davanger M: The pseudo-exfoliation syn-

- drome. A scanning electron microscopic study. 1. The anterior lens surface. *Acta Ophthalmol* 53: 809—820, 1975.
- 17) **Sugar HS**: The exfoliation syndrome: Source of the fibrillar material on the capsule. *Survey Ophthalmol* 21: 59—64, 1976.
- 18) **Sugar HS**: Pigmentary glaucoma and the glaucoma associated with the exfoliation-pseudoexfoliation syndrome: Update. *Ophthalmol* 91: 307—310, 1984.
- 19) **Takei Y, Mizuno K**: Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 205: 213—220, 1978.
- 20) **Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE**: Histology of the human eye. Philadelphia, WB Saunders, 638—677, 1971.
- 21) **Shakib M, Ashton N, Blach R**: Electron microscopic study of pseudo-exfoliation of the lens capsule. II. Iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol* 4: 154—161, 1965.
- 22) **Ghosh M, Speakman JS**: The ciliary body in senile exfoliation of the lens. *Canad J Ophthalmol* 8: 394—403, 1973.
- 23) **Eagle RC, Font RL, Fine BS**: The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 97: 510—515, 1979.
- 24) **Ringvold A**: The distribution of the exfoliation material in the iris from eyes with exfoliation syndrome. (Pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch Abt A Path Anat* 351: 168—178, 1970.
- 25) **Ringvold A**: Electron microscopy of the wall of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (Pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch Abt A Path Anat* 348: 328—341, 1969.
- 26) **Layden WE, Shaffer RN**: Exfoliation syndrome. *Tr Am Ophthalmol Soc* 71: 128—151, 1973.
- 27) **Ghosh M, Speakman JS**: The iris in senile exfoliation of the lens. *Canad J Ophthalmol* 9: 289—297, 1974.
- 28) **Ringvold A, Vegge T**: Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome (Pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch Abt A Path Anat* 353: 110—127, 1971.
- 29) **Rohen JW**: Feinstrukturelle Veränderungen im Trabekelwerk des menschlichen Auges bei verschiedenen Glaukomformen. *Klin Mbl Augenheilk* 163: 401—410, 1973.
- 30) **瀬川雄三**: 原発性家族性アミロイドーシス緑内障と水晶体囊緑内障一流出抵抗物質. *眼臨* 70: 520—523, 1976.
- 31) **布田龍佑, 原 敬三, 清水 勉他**: 水晶体囊緑内障前房隅角部の電子顕微鏡的研究. *日眼* 80: 790—802, 1976.
- 32) **黒澤明充**: 水晶体囊緑内障前房隅角部の電子顕微鏡的研究. *日眼* 85: 1298—1311, 1981.
- 33) **伊藤憲孝, 猪俣 孟**: 緑内障を伴う落屑症候群の隅角および虹彩の病理組織学的研究. *日眼* 89: 838—849, 1985.
- 34) **Ringvold A**: A preliminary report of the amino acid composition of the pseudoexfoliation material (PE material). *Exp Eye Res* 15: 37—42, 1973.
- 35) **Davanger M**: Pseudo-exfoliation material. Electron microscopy after the application of lanthanum as tracer particles and ionic stain. *Acta Ophthalmol* 58: 512—519, 1980.