

# Werner 症候群における虹彩および球結膜の 電子顕微鏡的観察 (図16, 表1)

塩谷 信行・杉田 新・吉岡 久春 (久留米大学医学部眼科学教室)

## 要 約

Werner 症候群の2例の虹彩および球結膜を透過電顕にて観察した。2例ともに虹彩の色素上皮細胞層と瞳孔散大筋層の間、および球結膜支質に多数の microfibril が観察された。これら2例に共通した所見からこの microfibril と Werner 症候群とが何らかの関連性があることが示唆された。さらに2例ともに虹彩メラノサイトに多数のメラゾーム複合体と虹彩血管基底膜の著明な肥厚がみられ、これは Werner 症候群の加齢的变化によるものと思われた。(日眼会誌 93: 986—992, 1989)

キーワード: Werner 症候群, 透過電顕, 虹彩, 結膜, microfibril

## Electron Microscopic Study of the Iris and the Bulbar Conjunctiva of Werner's Syndrome

Nobuyuki SHIOTANI, Arata SUGITA and Hisaharu YOSHIOKA

*Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine*

## Abstract

We observed the iris and the upper limbal conjunctiva from the two cases of Werner's syndrome by transmission electron microscopy. Numerous microfibrils were seen between the iris pigment epithelium and the dilator muscle, and within the stroma of the conjunctiva in both patients' eyes. These similar findings in the irides of both patients suggested the relationship between the microfibrils and Werner's syndrome. Many melanosome complexes were found in iris melanocytes, and the basement membrane of the iris vessels showed marked thickening. These findings seemed to be the changes caused by aging in cases of Werner's syndrome. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 986—992, 1989)

Key words: Werner's syndrome, Transmission electron microscopy, Iris, Conjunctiva, Microfibrils

## I 緒 言

Werner 症候群とは早期老人様変化(早老症)を主症状とする全身疾患である<sup>1)</sup>。

本症候群は眼科的には、その全身症状の一つとして若年性白内障を臨床上経験する機会があり、眼科領域

からの報告も多い<sup>2)~8)</sup>。

特に Werner 症候群では、若年性の白内障が必発している<sup>9)</sup>ことから、本症候群の白内障手術に関する報告、その中でも白内障手術後の合併症としての水疱性角膜症の報告が多い。筆者等は Werner 症候群の白内障手術後の水疱性角膜症の原因が、本症候群の白内障

別刷請求先: 830 久留米市旭町67 久留米大学眼科学教室 塩谷 信行

(昭和63年8月11日受付, 平成元年7月17日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Shiotani M.D. Dept. of Ophthalmol., Kurume Univ. School of Med.  
67 Asahi-machi, Kurume-shi 830

(Received August 11, 1988 and accepted in revised form July 17, 1989)

手術前よりみられた角膜内皮細胞の減少によるものであることを指摘した<sup>8)</sup>。

今回、われわれは Werner 症候群の兄妹の 2 例の同胞患者で、白内障手術時に得られた虹彩および球結膜を透過電顕にて観察し、Werner 症候群では過去に報告のない興味ある所見が得られたので報告する。

## II 症 例

症例 1：55歳，男性。

主訴：右眼視力障害。

現病歴：昭和40年ごろより両眼のかすみに気づき、近医にて両眼の白内障と診断された。昭和43年に久留米大学眼科にて右眼の水晶体嚢内摘出術を受ける。術後経過良好であったが、術後9年頃より右眼の異物感と視力低下を自覚するようになり、昭和52年に久留米大学眼科にて右眼の水疱性角膜症と診断される。右眼点眼治療を受けるも症状改善せず、左眼の視力低下が進行したため、昭和57年左眼の水晶体嚢内摘出術を受ける。

全身病歴：中学生頃より身長伸びが停止する。18歳頃より嗄声となる。20歳代後半より頭髪の白変、30歳頃より頭髪の脱毛がみられる。全身の皮膚は黒く年齢とともに程度が増す。足底部の鶏眼、潰瘍が頻発する。30歳代より老人様顔貌となる。

眼科所見：視力は右)眼前手動(n.c.)、左)0.03(0.8X+9D○cy1+0.5D180°)。眼圧は両眼17mmHg(appla)。眼位は両眼正位。眼球運動は両眼8方向正常。両眉毛が薄く、両睫毛の白変(+)。右角膜は耳側上方に大きな水疱が形成され、角膜全体に浮腫状混濁がみられる。左角膜には病的混濁はない。両眼の前房は深く cell(-)、flare(-)。左虹彩の瞳孔縁には Pseudoexfoliation 様の灰白色の混濁が付着している (Fig. 1)。

右眼底は角膜の混濁のため透見不能、左眼底は乳頭、黄斑部には異常なく網膜血管の硬化所見がみられる。硝子体中には混濁はない。

全身所見：身長148cm、体重34kg、老人様顔貌(+)。白髪・脱毛(+)。嗄声(+)。足背の皮膚は萎縮し、褐色の色素沈着が強い。足底には爪甲大の hyperkeratosis がみられ、右踝には発赤腫脹があり中央に潰瘍がある。右下腿の皮下に化骨形成。全身には骨粗鬆症がある。

症例 2：53歳，女性 (症例 1 の妹)

主訴：左眼視力障害。

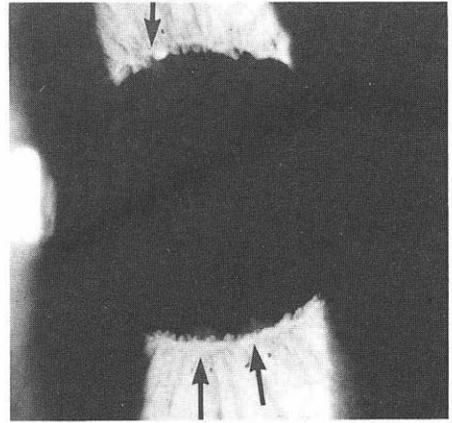


Fig. 1 症例 1 の左眼。瞳孔縁に pseudoexfoliation 様の灰白色の混濁 (矢印) が付着している。

眼病歴：昭和46年頃より両眼がかすみ、近医にて白内障と診断され、久留米大学眼科を紹介され昭和51年左眼の水晶体嚢内摘出術を受ける。術後経過良好であったが昭和60年頃より左角膜が水疱性角膜症となり視力低下する。昭和60年に久留米大学眼科にて右眼の水晶体嚢内摘出術を受ける。

全身病歴：12歳頃左足の筋炎を指摘される。13歳で初潮をみるもその後生理不順が続き、34歳で閉経する。35歳頃、左足の関節の萎縮を指摘される。声が哽れることが多い。

眼科所見：視力、右)0.03(1.2X+10D○cy1+1.25D180°)、左)眼前手動(n.c.)。眼圧は右17mmHg、左15mmHg(appla)。眼位は両眼正位。眼球運動は8方向正常。両眉毛の耳側が薄い。両睫毛のところどころが白変。右角膜には病的混濁はなく、左角膜には全体に浮腫状混濁がみられる。右前房は深く、cell(-)、flare(-)。左前房は角膜の混濁のため不明。

右眼底は乳頭、黄斑部に異常なく、網膜血管の硬化所見がある。硝子体中の混濁はみられない。

全身所見：身長142cm、体重38.2kg。白髪・脱毛と脱毛の減少がみられる。嗄声があり、四肢の皮膚の弾力性低下・萎縮がみられる。足底部に潰瘍がある。内外性器の發育不全がみられる。全身の骨粗鬆症がある。心電図にて動脈硬化所見がみられる。皮膚の組織診にて表皮の萎縮、真皮の菲薄化、真皮上端とくに乳頭の硝子様 homogeneous な変化、毛細血管周囲の軽度細胞浸潤がみられた。

家族歴：47歳の弟に白内障がある以外には同様のものはない。

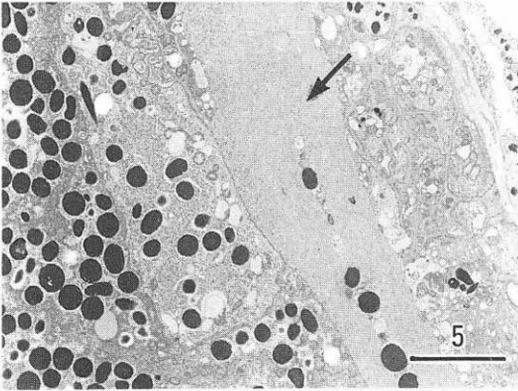


Fig. 2 症例1の虹彩の透過電顕所見。虹彩色素上皮細胞層と瞳孔散大筋層の間のmicrofibril (矢印)。

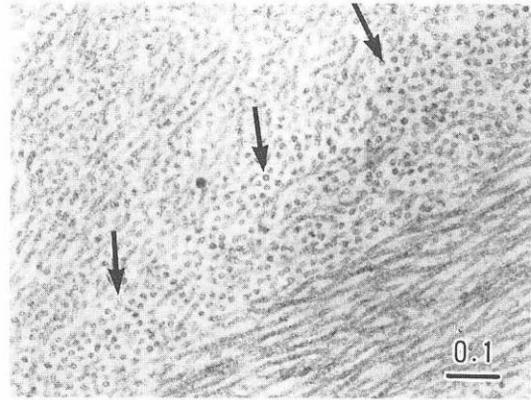


Fig. 4 microfibrilの拡大。横断面が円形(矢印)を呈している。

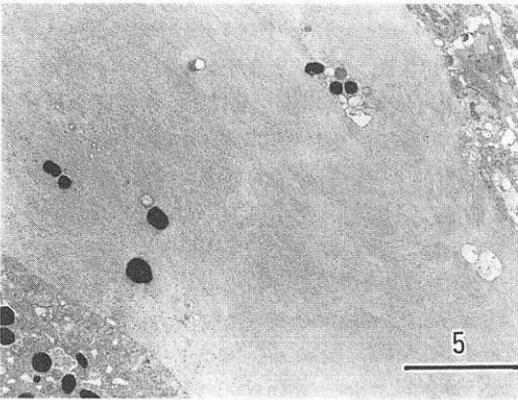


Fig. 3 同じ部位の多量のmicrofibril。

症例1の左眼、症例2の右眼の白内障手術時に得られた虹彩根部組織および角膜輪部付近の球結膜を2.5%グルタルアルデヒド、2%パラフォルムアルデヒド混合液にて1時間前固定し、実体顕微鏡下にて虹彩および球結膜を細切し、2%オスミウム酸で2時間後固定する。アセトン系列で脱水し、エポン812に包埋した。

Porter-Blum ultramicrotomeにて超薄切片を作製し、ウラン・鉛の2重染色を施し、H-500型透過電子顕微鏡にて観察した。

### III 結 果

症例1の左眼の白内障手術時に得られた虹彩根部を透過電顕的に観察したところ、虹彩色素上皮細胞層と瞳孔散大筋層の間に細い線維性物質が集積している像が観察された (Fig. 2, 3)。

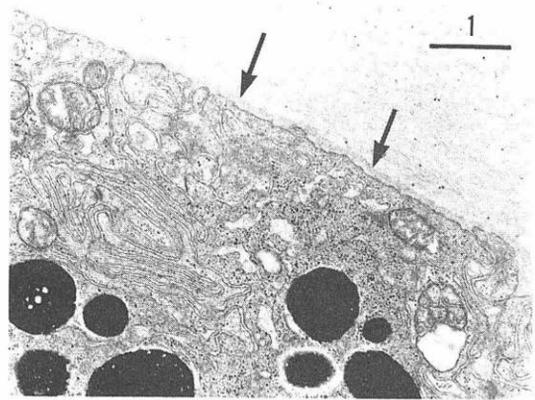


Fig. 5 microfibrilと虹彩色素上皮細胞間の一層の高電子密度の無構造物質(矢印)。

この線維性物質をさらに拡大したところ、この線維性物質の各々の線維は直径が100 Å前後で、さらにその横断面は円形を呈しており、この線維性物質の線維は管状の形態をした細線維であり、比較的規則正しく配列していた (Fig. 4)。

この線維性物質と周囲組織、すなわち虹彩色素上皮細胞と瞳孔散大筋との位置的な関係をみると、この線維性物質と虹彩色素上皮細胞の間には基底膜様物質が存在しており、互いに直接接触している像は観察されなかった (Fig. 5)。

つぎにこの線維性物質と瞳孔散大筋との関係をみると、互いに非常に近接あるいは接触している像が観察され、またこの線維性物質に近接した瞳孔散大筋の細胞内には直径が50 Å前後のアクチンフィラメントが明瞭に観察された (Fig. 6, 7)。

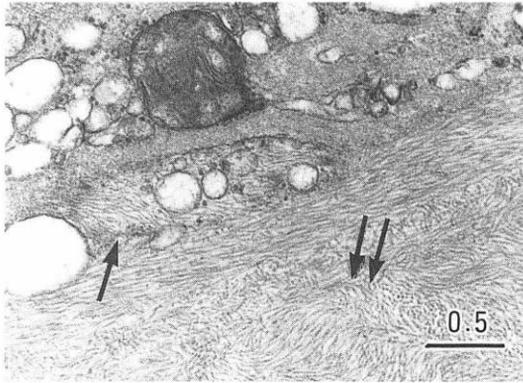


Fig. 6 microfibril(↓↓)と瞳孔散大筋内のアクチンフィラメント(↓).

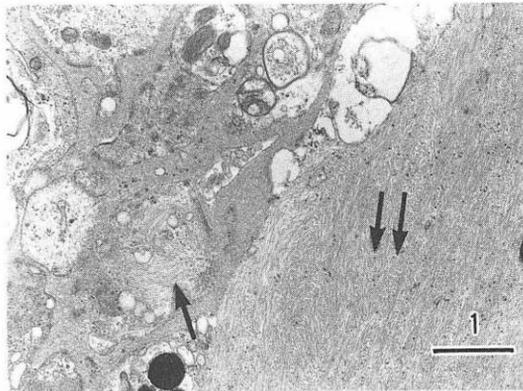


Fig. 7 microfibril(↓↓)と瞳孔散大筋内のアクチンフィラメント(↓).

またこの線維性物質が場所によっては明瞭な線維状の形態を示している像から徐々に微細顆粒状の物質と混在している像、さらに微細な顆粒状物質へと移行しているように見える像があり、さらにこの顆粒状物質の中に一部高電子密度の物質が集合している像や、高電子密度で直径が200Å前後の線維性物質も観察された (Fig. 8).

つぎに症例2の虹彩の透過電顕所見では虹彩色素上皮細胞層と瞳孔散大筋層の間に症例1と同様の直径が100Å前後の管状の細線維が多数に集合しており、症例1と比べるとこれらの細線維の配列はやや乱れており、密度が低い傾向はあるものの細線維自体は症例1と同様の形態をしていた (Fig. 9).

さらに症例2でも症例1と同様に線維性物質と顆粒状物質が混在し、顆粒状物質の中には高電子密度の物

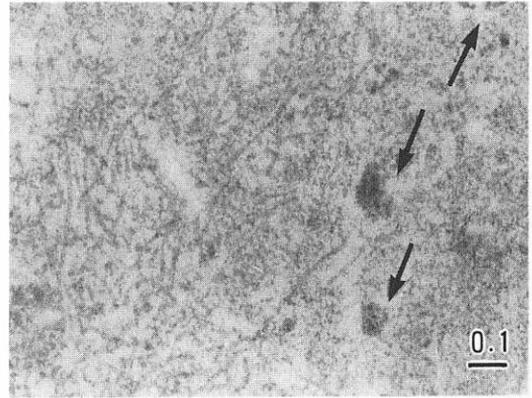


Fig. 8 microfibrilと顆粒状物質が混在し、顆粒状物質内に高電子密度の物質(矢印)が集合している。

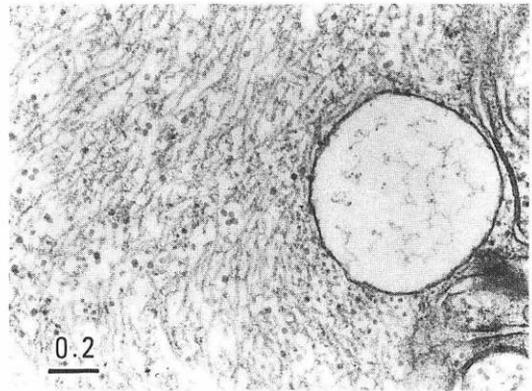


Fig. 9 症例2の虹彩の透過電顕所見. 症例1と同様のmicrofibrilが観察される。

質が集合している像も観察された (Fig. 10, 11).

つぎに虹彩の細動脈について観察したところ、症例1, 2ともに虹彩細動脈の基底膜が幅が0.5μ前後と著名に肥厚している像が観察され、さらに症例2では、この肥厚した基底膜内に顆粒状の物質が集合している像が観察された (Fig. 12). しかし基底膜内にみられた顆粒状物質と虹彩組織内にみられた顆粒状物質とは形態的には異なっていた。

また虹彩メラノサイトには症例1, 2ともに多数のメラニン顆粒が共通の限界膜でつまれている、いわゆるメラノソーム複合体が多数観察された (Fig. 13, 14).

白内障手術時に得られた上方の輪部球結膜を透過電顕的に観察したところ、結膜支質にも症例1, 2ともに直径100Å前後の管状の細線維が集合している像が

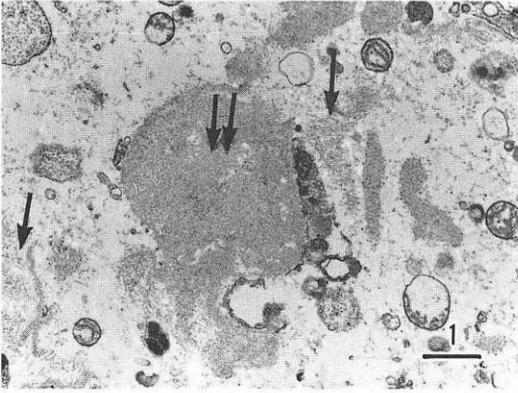


Fig. 10 症例2の虹彩の透過電顕所見. microfibril (↓)と顆粒状物質(↓↓)の集合が観察される.

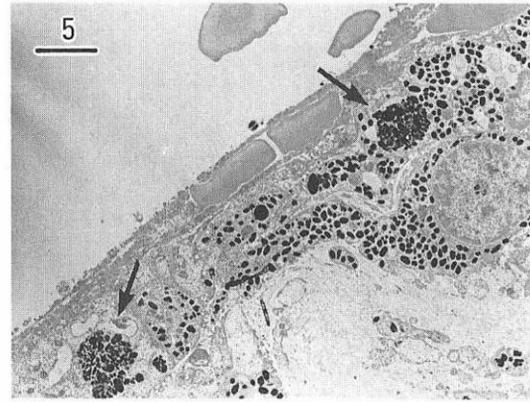


Fig. 13 症例1のメラノソーム複合体(矢印).

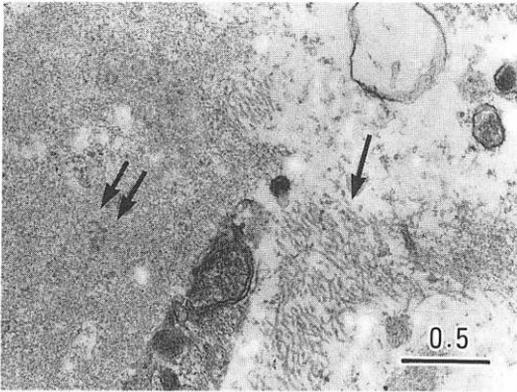


Fig. 11 Fig. 10の拡大. microfibril(↓)と高電子密度の物質(↓↓).

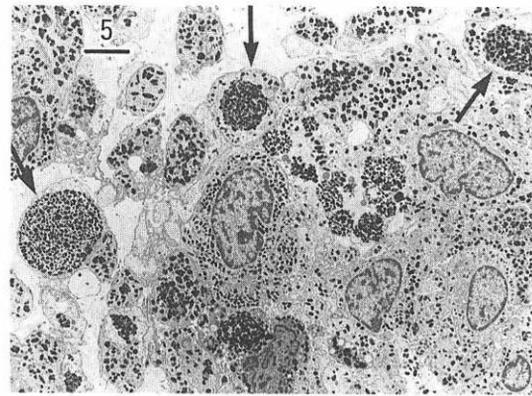


Fig. 14 症例2のメラノソーム複合体(矢印).

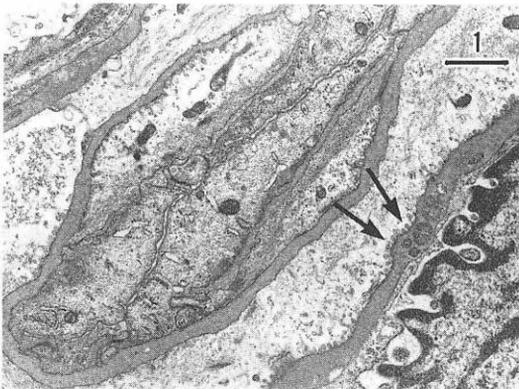


Fig. 12 虹彩細動脈の基底膜の肥厚と基底膜内の顆粒状物質の集合(矢印).

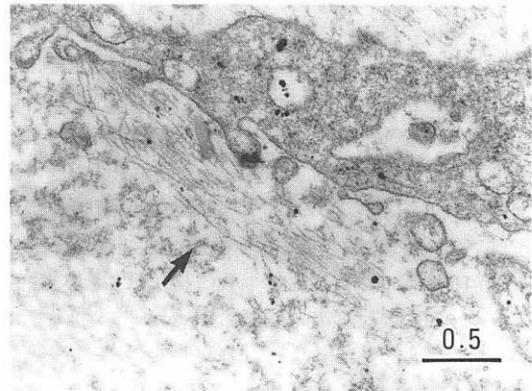


Fig. 15 症例1の球結膜のmicrofibril(矢印).

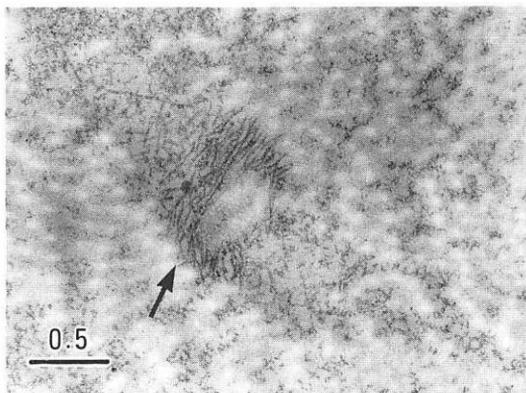


Fig. 16 症例2の球結膜のmicrofibril (矢印).

観察された (Fig. 15, 16).

#### IV 考 察

今回の症例1, 2の全身的なWerner症候群の診断に際して, Irwin & Wardの提唱するWerner症候群の診断基準<sup>10)</sup>(Table 1)と症例1, 2の全身症状を対比してみると, 症例1, 2ともに糖尿病の傾向がないことと子孫に生ずる傾向が現在のところ不明であること以外には診断基準を満足しており, これらの臨床的な診断基準と, 症例2の皮膚の病理組織所見を加味して今回の症例1, 2をWerner症候群と診断した.

まず症例1にみられた虹彩色素上皮細胞層と瞳孔散大筋層の間および球結膜にみられた線維性物質について考えると, この様な細胞外にみられる細線維としてアミロイド線維とmicrofibrilが考えられる.

アミロイド線維については1974年にCooperが40×40Åの線維が20Åの間隙で並走した構造をしており, その横断面は円形ではないと報告している<sup>11)</sup>. 今回の症例の虹彩および球結膜にみられた線維性物質は2本の線維が並走している所見はみられず, かつ横断面は典型的な円形を呈する管状構造であることから, Cooperのいうアミロイド線維の特徴とは異なっている.

今回の症例1, 2の虹彩および球結膜にみられた線維性物質は直径が100Å前後で, その横断面は明らかな円形であり, いわゆる管状の形態をしており, これらの形態的な特徴から, これらの線維性物質がmicrofibrilであると考えた.

近年このmicrofibrilがpseudoexfoliation materialと密接な関係があるという報告がある. Rohらはexfoliation syndrome 14例15眼の球結膜を透過電顕

Table 1 Manifestation of Werner's syndrome (Irwin and Ward, 1953).

	症例1	症例2
I. 特徴的体質と体格		
1. 思春期に始まる短身長	(+)	(+)
2. ぎんぐりした軀幹と先細の四肢	(+)	(+)
3. わし鼻	(+)	(+)
II. 早期老人性様変化		
1. 早期の白髪化	(+)	(+)
2. 早期の禿頭	(+)	(±)
3. 皮膚の萎縮	(+)	(+)
4. 弱く高い調子の声	(+)	(+)
5. 動脈硬化	(+)	(+)
6. 若年性白内障	(+)	(+)
III. 強皮症様の変化		
1. 皮膚と皮下組織の萎縮	(+)	(+)
2. 鱗状角化症	(+)	(+)
3. 踝上顆アキレス腱足腫, つまぎのこわばり	(+)	(+)
IV. その他の症状		
1. 糖尿病の傾向	(-)	(-)
2. 性功能不全	(+)	(+)
3. 骨粗鬆症	(+)	(+)
4. 眼局性石灰沈着	(+)	(+)
5. 子孫に生ずる傾向	(不明)	(不明)

にて観察し, exfoliation materialとmicrofibrilが互いに密接な関係があり, microfibrilがexfoliation materialに移行したものである可能性を示唆している<sup>12)</sup>.

Streetenらはpseudoexfoliation disease例の13眼の球結膜の電顕所見よりpseudoexfoliation material自身が弾性線維症(elastosis)の1つのタイプであり, pseudoexfoliation materialがelastic microfibrilに関係のある物質が異常に集積した結果である可能性を示唆している<sup>13)</sup>.

今回の2例のうちで症例1には瞳孔縁に灰白色のpseudoexfoliation materialと思われる混濁が観察されており(Fig. 1). しかも透過電顕にてmicrofibrilに混在して, 顆粒状物質が観察され, この中に点状あるいは一部線維状の高電子密度のpseudoexfoliation materialに類似した物質が観察されている(Fig. 8, 10, 11).

これらの所見はRoh<sup>12)</sup>やStreetenら<sup>13)</sup>の報告と同様にpseudoexfoliation materialとmicrofibrilとの関連性を示唆した所見であると考えられるが, 両者の関係についてはさらに症例をかさねて検討する必要が

あると思われる。さらに microfibril がどのような機序で集積するか、またその原因についても現在のところ判っていない。しかし今回の症例のように Werner 症候群という同一疾患の同胞例で、しかも今回観察した虹彩と球結膜という同じ部位に microfibril が集積していることから考えると、Werner 症候群と microfibril とは何らかの関連性があることが示唆される。

つぎに今回の 2 例の虹彩の microfibril と周囲組織との関係をみると、虹彩色素上皮細胞との間には基底膜様物質が介在しており、microfibril と虹彩色素上皮細胞とは直接接触していない。しかし microfibril と瞳孔散大筋とは非常に近接し、あるいは接触しており、この近接あるいは接触している瞳孔散大筋の細胞内には直径が 50 Å 前後のアクチンフィラメントが多数観察されたことから虹彩にみられた microfibril の産生に関しては瞳孔散大筋細胞が何らかの関与をしている可能性も考えられるが、これら microfibril と瞳孔散大筋細胞内のアクチンフィラメントとの関連性については H-メロミオシンなどによる細胞化学的な詳細な検討<sup>14)</sup>が必要と思われる。

また今回の 2 例の虹彩メラノサイトに無数のメラニン顆粒が共通した限界膜でつままれた、いわゆるメラノソーム複合体が多数観察されたが (Fig. 13, 14)、杉田らはこのメラノソーム複合体が一種のライソソームと考えられていることから、メラノソーム複合体の出現を虹彩メラノサイトの加齢的な変化の 1 つであると推測している<sup>15)</sup>。

さらに今回の症例の虹彩細動脈に著名な基底膜の肥厚が観察されたが、この虹彩血管基底膜に関して山之内は虹彩血管基底膜の肥厚が加齢的な変化の 1 つであると報告しており、今回の症例の虹彩細動脈の基底膜の著名な肥厚も加齢的な変化によるものと思われる。

しかし今回の症例の虹彩メラノソーム複合体の数、あるいはメラノソーム複合体内のメラノソームの数は杉田らの報告よりもはるかに多く、さらに虹彩細動脈の基底膜の肥厚は幅が 0.5 μm 前後と、山之内の報告における正常人の加齢による基底膜の肥厚よりも著名であった。

これらの虹彩の加齢によると思われる虹彩メラノソーム複合体や虹彩血管基底膜の変化は、Werner 症候群においては一般の加齢変化よりも早期に、しかも高度の細胞レベルでの変化が進行していることを示唆するものと思われる。

#### 文 献

- 1) Oppenheimer BS, Kugel VH: Werner's syndrome. Trans Ass Am Physicians 49: 358-370, 1934.
- 2) Petrohelos MA: Werner's syndrome. Am J Ophthalmol 59: 941-953, 1963.
- 3) 坂東佳子, 木下 渥: 水晶体摘出術後に水疱性角膜混濁を発症した症候群の 1 症例. 眼紀 26: 740-745, 1975.
- 4) 遠藤公美子, 福田尚子: Werner 症候群の 1 例. 眼紀 63: 345, 1969.
- 5) 越智信行, 真鍋礼三: ウェルナー症候群の 3 例. 眼臨 68: 1055, 1974.
- 6) 松原 稔, 鈴木 宏: 水疱性角膜炎を伴った Werner 症候群の 2 例. 眼紀 17: 154-160, 1966.
- 7) 奥山茂美, 佐藤裕也: Werner 症候群と白内障. 眼臨 69: 1260-1261, 1975.
- 8) 塩谷信行, 松野亨規: Specular Microscope による角膜の臨床的研究 I. Werner's Syndrome の角膜内皮所見. 眼紀 33: 159-165, 1982.
- 9) 塩川優一, 小川秀興他: Werner's Syndrome の 3 症例. 内科 29: 364-371, 1971.
- 10) Irwin GW, Ward PB: Werner's syndrome. Am J Med 15: 266-271, 1953.
- 11) Cooper JH: Selective amyloid staining as a function of amyloid composition and structure. Lab Invest 31: 232-237, 1974.
- 12) Roh YB, Ishibashi T, Ito N, Inomata H: Alteration of microfibrils in the conjunctiva of patients with exfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 105: 978-982, 1987.
- 13) Streeten BW, Boolman L, Ritch R, et al: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the conjunctiva. Ophthalmology 94: 1439-1449, 1987.
- 14) 石川春律: 細胞運動とマイクロフィラメント. 電子顕微鏡 14: 102-110, 1979.
- 15) 杉田 新, 吉岡久春: 虹彩メラノサイトの加齢変化について. 臨眼 40: 376-377, 1986.
- 16) 山之内守: 加齢に伴う人眼虹彩血管の電子顕微鏡像に関する研究. 日眼会誌 73: 767-784, 1969.