

Rubinstein-Taybi 症候群が疑われた小人症の 隅角発育異常緑内障

藤澤 公彦, 木下 和宏, 田原 昭彦, 猪俣 孟

九州大学医学部眼科学教室

要 約

全身所見より Rubinstein-Taybi 症候群が疑われた患者に認められた隅角発育異常緑内障について、その臨床所見および隅角摘出標本の病理組織所見を報告した。症例は31歳男性。小人症、精神発育遅滞、逆蒙古様皸裂、高口蓋、短指趾症、耳介低位などの全身発育異常に加えて、虹彩低形成、斜視、眼瞼下垂、緑内障などの眼異常を認めた。隅角鏡検査で、隅角陥凹の形成が悪く、毛様体帯は観察されず、虹彩突起を認め隅角発育異常緑内障（隅角形成不全緑内障）と診断した。隅角病理組織の光学顕微鏡所見は、シュレム管下に層板を形成しない厚いコンパクトな組織を認めた。その組織は電子顕微鏡による観察で、細胞成分に乏しい多量の膠原線維の集まりであった。コンパクトな組織の前房側には、3～4層の角強膜線維柱層板が存在していた。このような隅角の組織所見は、前房隅角の発育異常を示すもので、緑内障の発症と密接な関係を有すると考えられる。（日眼会誌 94：693-700, 1990）

キーワード：隅角発育異常緑内障, Rubinstein-Taybi 症候群, 隅角形成不全, 膠原線維, 線維柱帯

A Case of Rubinstein-Taybi Syndrome Suspected with Goniodysgnetic Glaucoma

Kimihiko Fujisawa, Kazuhiro Kinoshita, Akihiko Tawara and Hajime Inomata

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Abstract

We reported a case of Rubinstein-Taybi syndrome suspected in association with goniodysgenetic glaucoma, and studied using light and electron microscopy the anterior chamber angle tissues obtained surgically by trabeculectomy. The patient was 31-year old male, who had a systemic appearance of Rubinstein-Taybi syndrome with dwarfism, mental retardation, antimongoloid slant, flat-broad based thumbs, low set ears, high arched plate except for whorl of dermatographism. In addition to these malformations, goniodysgenetic glaucoma was also present which is characterized by underdevelopment of the angle recess and invisible ciliary body band in gonioscopic examination. The histopathological studies of the specimens revealed the presence of a compact tissue filled with a large amount of collagen fibers with few cells in the juxtacanalicular tissue of Schlemm's canal. There were 3 to 4 layers of trabecular sheets of corneoscleral meshwork at the anterior chamber side of the compact tissue. We conclude that the presence of the compact tissue under Schlemm's canal represents goniodysgenesis, underdevelopment of the trabecular meshwork, which is the primary cause of the

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 藤澤 公彦

（平成2年4月20日受付，平成2年5月15日改訂受理）

Reprint requests to: Kimihiko Fujisawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyushu Univ.

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

(Received April 20, 1990 and accepted in revised form May 15, 1990)

glaucoma in this case. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94 : 693—700, 1990)

Key words: Goniodysgenetic glaucoma, Rubinstein-Taybi syndrome, Developmental glaucoma, Collagen fibers, Trabecular meshwork

I 緒 言

Rubinstein-Taybi 症候群は、小人症、精神発育遅滞、太く短い指趾、逆蒙古様瞼裂、高口蓋、小児期の反復する呼吸器感染症、第1指と第2指の間の渦状紋などの特徴をもつ疾患で、これまでに斜視、屈折異常、白内障、虹彩網脈絡膜欠損、眼瞼下垂、涙管閉塞、緑内障などの眼所見が報告されている^{1)~10)}。一方、隅角発育異常緑内障 developmental glaucoma は、前房隅角部の発達が未熟であるなどの隅角の発育に異常があるために房水の流出障害がおこって発症する緑内障で、隅角鏡検査で前房隅角の未熟性を認めるのが特徴である^{11)~14)}。

このたび我々は、種々の全身的、眼科的発育異常を伴い、Rubinstein-Taybi 症候群が疑われた小人症の患者に隅角発育異常緑内障を認めた。その患者の線維柱帯切除術によって得られた隅角標本の組織像は、従来の報告にある隅角発育異常緑内障の所見とは異なっていた。そこで、本症に認められた前房隅角の組織所見を報告するとともに、この病理組織所見と隅角発育の異常との関係について、また、緑内障発症との関係について考察した。

II 症 例

症例は31歳の男性。未熟児として出生し、出生体重は正常児の約半分であった。母親が妊娠中に睡眠薬を服用していた。29歳の時、両眼の充血にて近医受診し、虹彩萎縮、視神経乳頭の陥凹を指摘されたが、放置していた。2年後、右眼の霧視にて近医を受診し、両眼の高眼圧を指摘され、加療を受けたが、眼圧が十分にコントロールされず九州大学眼科に紹介された。既往歴として、水腎症、糖尿病がある。家族には、小人症、緑内障はない。

全身所見では、身長122cm と小人症で、小頭症、逆蒙古様瞼裂、高口蓋、歯裂叢生、短指趾症、脊椎側弯、耳介低位を認め、IQ は鈴木・ビネー式検査にて30と低く、精神発育が遅滞し、軽度の難聴であった(図1)。

検査所見では、頭部 CT 検査は小頭症以外に著変はなかった。染色体は46XY を示す正常男性であった。ま

た、ホルモン検査にも異常はなかった。

初診時の眼所見では、眼位は左眼内上斜し、視力は右眼0.04 (0.05X-5.0D)、左眼10cm 手動弁(矯正不能)。眼圧は右眼32mmHg、左眼44mmHg であった。両眼とも角膜径は9mm で、sclerocornea を認めた(図2)。前房は正常の深度をもち、透明であった。虹彩は両眼とも低形成を示し、瞳孔は不正円形であった(図2)。水晶体、硝子体には異常を認めなかった。眼底は、右眼に視神経乳頭低形成、左眼に緑内障性視神経陥凹

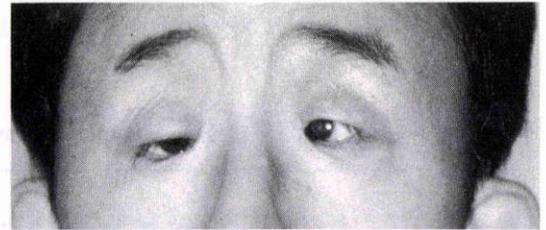


図1 顔面写真。逆蒙古様瞼裂、耳介低位を認める。

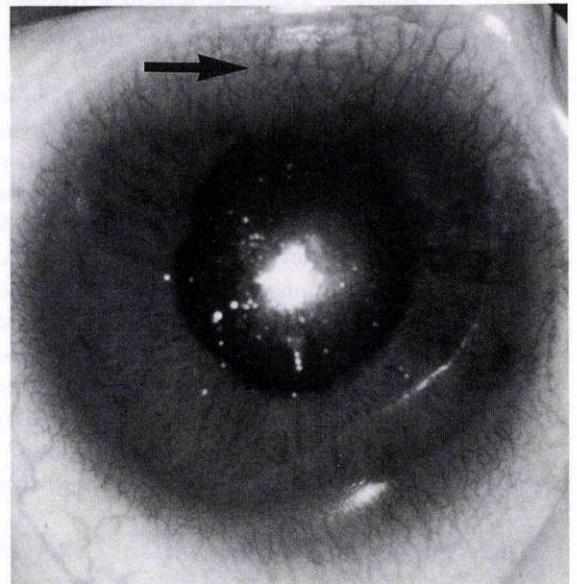


図2 左眼の前眼部写真。虹彩は低形成で、瞳孔縁は不正円形である。軽度の sclerocornea (矢印) を認める。

を認めた。

隅角鏡所見は、両眼とも開放隅角であるが、隅角陥凹の形成が悪く、ほぼ全周にわたって毛様体帯はまったく観察できなかった。虹彩根部より線維柱帯へ向う多数の虹彩突起が存在していた(図3)。

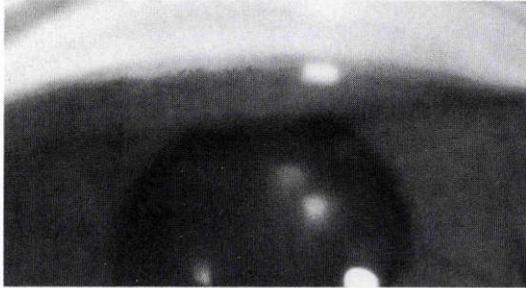


図3 左眼の隅角写真。隅角陥凹の形成が悪く、毛様体帯はまったく観察できない。多数の虹彩突起が認められる。

患者は薬物による眼圧のコントロールが得られなかったので、両眼に線維柱帯切除術を施行した。

III 観察方法

線維柱帯切除術による摘出標本は直ちに4%グルタールアルデヒド0.1M 磷酸緩衝液で前固定した。隅角部を5mm³の大きさの標本として切り出し、1%オスミウム酸0.1M 磷酸緩衝液で後固定し、エタノール系列で脱水後、エポン樹脂に包埋した。Porter-Blum MT-2型のマイクロトームにて、厚さ1 μ の切片を作製し、Azur IIで染色した後、光学顕微鏡で観察した。また同機種マイクロトームにて、厚さ100nmの切片を作製し、酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色を行い、日本電子製100CX型電子顕微鏡で観察した。

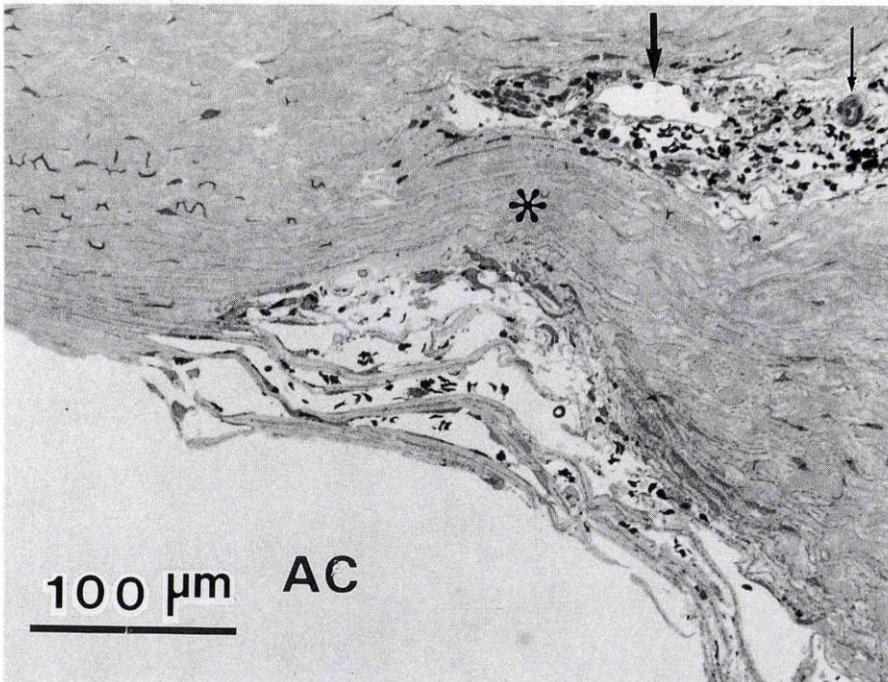


図4 隅角切除標本の光学顕微鏡写真。前房(AC)側に3~4層の層板状の構造物が存在する。その強膜側には、線維柱層板の形成がなく細胞成分が少ないコンパクトな厚い組織(*)になっている。管腔構造物(太い矢印)とコンパクトな組織の間には、層板を形成せず比較的細胞成分に富んだ組織が存在する。管腔は一層の扁平な細胞に覆われている。管腔の毛様体側には血管が認められる(細い矢印)。Azur II染色, $\times 270$

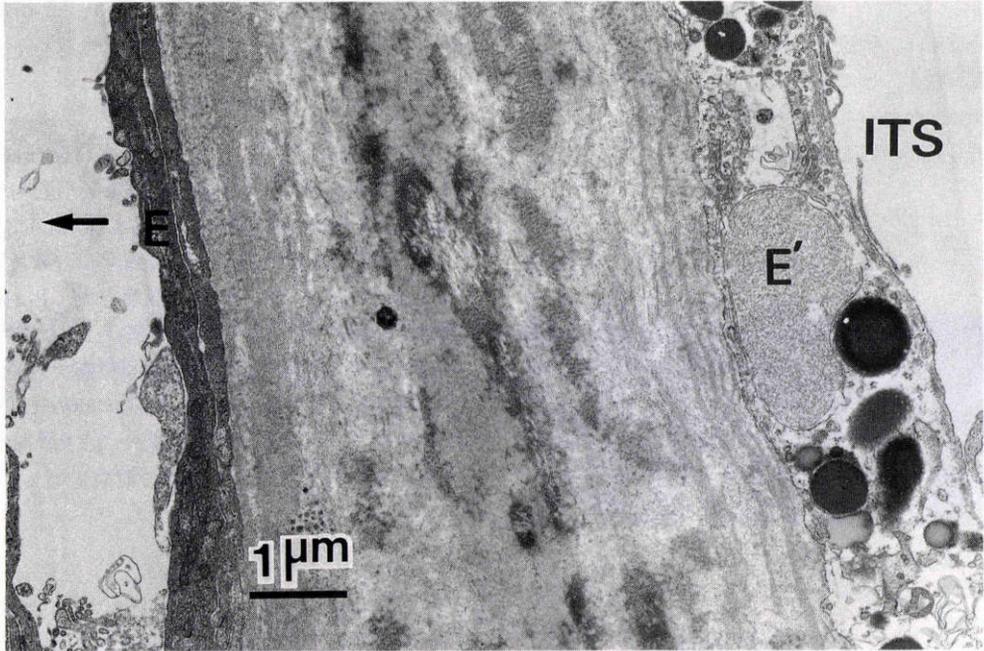


図5 前房側層状構造物の電子顕微鏡写真。内皮細胞 (E, E') に挟まれた膠原線維、弾性線維、細線維様基質などが存在する。線維柱間隙 (ITS) に接する内皮細胞 (E') は色素顆粒を貪食し変性している。矢印：前房側、×12,500

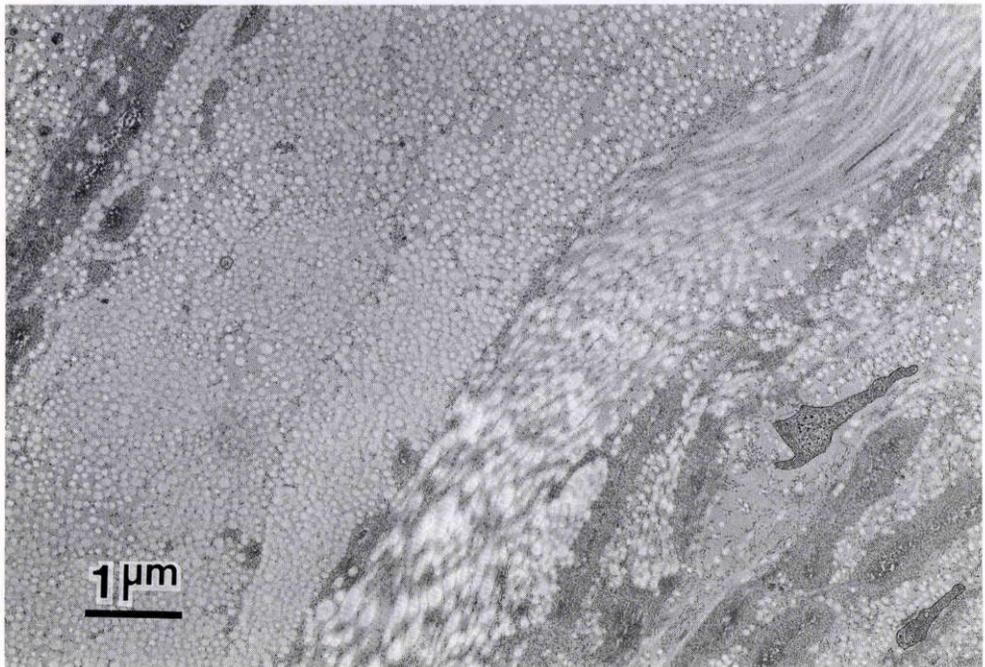


図6 線維柱層板間に存在するのコンパクトな組織の電子顕微鏡写真。細胞成分や無定形物質に乏しく多量の膠原線維が層状に配列している。×12,500

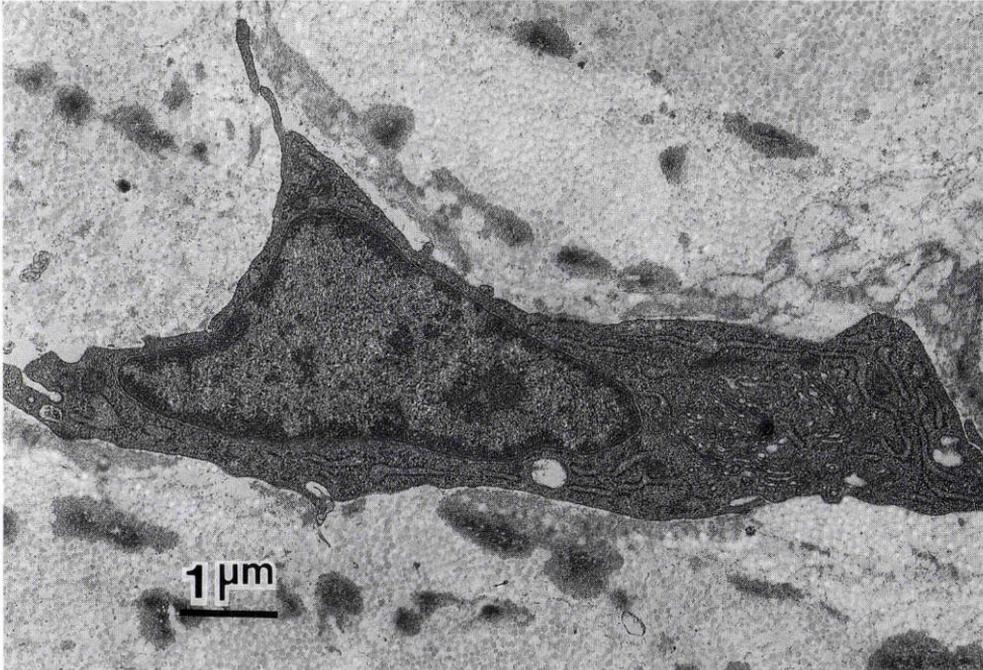


図7 コンパクトな組織の角膜側に見られた細胞。粗面小胞体，ゴルジ装置に富み，線維芽細胞と同定される。×12,500

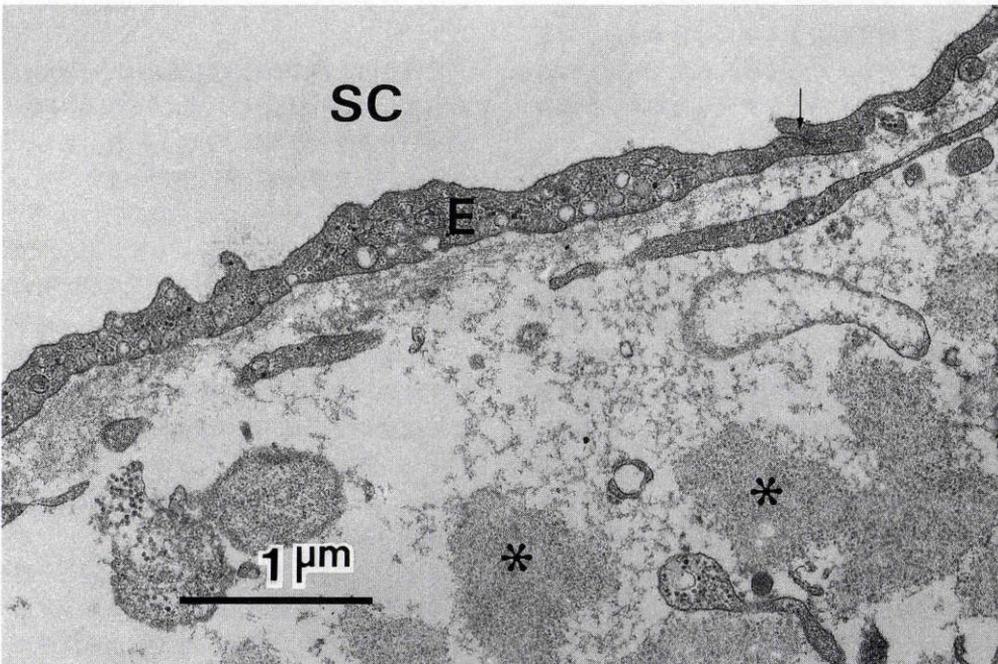


図8 管腔構造物の電子顕微鏡写真。扁平な一層の内皮細胞(E)の前房側に細顆粒様基質(*)に富み層板を形成しない組織が存在する。内皮細胞相互には細胞接合装置(矢印)が認められる。SC: シュレム管腔, ×2,500

IV 結 果

右眼の隅角切除標本は、角膜側の線維柱帯の一部分が欠損していたが、シュレム管および線維柱帯は両眼ともほぼ同様の所見を呈した。

1) 光学顕微鏡所見

線維柱帯には、前房側より3～4層の層板状の構造物が観察された。その強膜側には、線維柱層板の形成がなく、細胞成分が少ない強膜様の形態を示すコンパクトな厚い組織が存在していた(図4)。そのコンパクトな組織は、角膜側に比べて毛様体側の方がより厚かった。コンパクトな組織の強膜側には、層板を形成せず比較的細胞成分に富んだ組織にひき続いて管腔の形成がみられた。管腔は一層の扁平な細胞で覆われ、管腔の長径は72 μm 、短径は23 μm であった。また、その管腔の毛様体側には血管が認められた。

2) 電子顕微鏡所見

前房側の3～4層の層板状の構造物は、膠原線維、弾性線維、細線維様基質、基板様基質などから成る結合組織の束を、一層の内皮細胞がおおい、角強膜網の線維柱層板の構造を呈していた。部分的に、長周期膠原細線維の形成や内皮細胞の変性がみられた。変性は、層板状構造の強膜側に多い傾向があった。一部では内皮細胞による被覆を欠き、層板の線維成分が線維柱間隙に露出しているところもみられた(図5)。また、線維柱間隙には赤血球や色素を貪食した細胞が少数存在した。

角強膜網の強膜側には、膠原線維、弾性線維などの線維成分や無定形物質に取り囲まれた少数の紡錘型細胞が存在し、そのさらに強膜側のコンパクトな組織には、厚い膠原線維の束が層状に配列していた(図6)。膠原線維束の走行は、前房側の層板状構造物とほぼ一致していた。角膜側では、膠原線維の間に粗面小胞体やゴルジ装置に富む線維芽細胞様の細胞が少数観察された(図7)。他の部位には細胞体はほとんど存在せず、わずかに細長い細胞突起のみが認められた。一部には弾性線維や細線維も存在した。

膠原線維束と管腔構造物との間には、膠原線維、弾性線維、細顆粒様基質などの細胞外成分に埋れた状態で、紡錘形または円形の細胞が散見された。管腔内壁の内皮細胞は一層の扁平な細胞で、飲小胞がみられたが巨大空胞は認められなかった。また、細胞間接着装置が存在していた(図8)。管腔外壁の内皮細胞は、内壁のそれとほぼ同様の所見を呈した。

V 考 按

本症例は、ホルモン異常や染色体異常を伴わない小児症に加えて、全身的には、精神発育遅滞、脊椎側弯、短指趾症、逆蒙古様眼瞼裂、高口蓋、耳介低位などの、また眼科的には、逆蒙古様眼瞼裂、斜視、屈折異常、虹彩低形成、眼瞼下垂、緑内障などの多彩な発育異常を特徴としている。これらの臨床所見より、Rubinstein-Taybi 症候群¹¹⁻¹⁵⁾を疑ったが、主症状である反復する小児期の呼吸器感染症の有無については不明であり、特徴とされる皮膚紋理は認められなかったことから確定診断はできなかった。しかし、その他の点では本症で見られた臨床所見が、Rubinstein-Taybi 症候群で出現する異常とよく一致する。したがって、これらの全身および眼の異常所見は系統的に発症したものと考えられる¹¹⁻¹⁵⁾。本症例にみられた緑内障は、発症時期が30歳前後であること、角膜径が大きくないこと、前房深度が正常であるなどの所見に加えて、隅角鏡検査で、毛様体帯が全く認められない重度の隅角形成不全¹⁵⁾であること、多数の虹彩突起が認められることなどより、臨床的には隅角発育異常緑内障(隅角形成不全緑内障)と考えられる。これまでに Rubinstein-Taybi 症候群には、少数の発育異常緑内障の合併が報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。

切除された隅角組織に観察された不規則な形の管腔構造物には、内皮細胞の外層に随伴細胞は認められず、連続した基板は観察されなかった。また、管腔の大きさと、内皮細胞を取巻く筋層の発達がないことより血管ではありえない。むしろ構造的には、リンパ管類似の構造物である¹⁶⁾。シュレム管とリンパ管の類似性についてはすでに報告があり¹⁷⁾¹⁸⁾、本症例における管腔構造物の所見は、管腔構造物がシュレム管であることを示唆する。管腔構造物の前房側には、膠原線維、弾性線維、細線維様基質などの細胞外成分に埋れた状態で紡錘形または円形の細胞が存在していた。したがって、管腔構造物はシュレム管であり、その直下の組織は、傍シュレム管結合組織(juxtacanalicular connective tissue)と判断される。

本症例の隅角組織像の特徴は、1) ぶどう膜網が欠如していること、2) 角強膜網の層板は3～4層であること、3) 線維柱帯に、膠原線維を主な構成要素とする厚い組織が存在すること、4) シュレム管の内皮細胞に巨大空胞が認められないことであった。ぶどう膜網の欠如、およびシュレム管内皮細胞に巨大空胞が認められ

なかったことに関しては、瀬川¹⁹⁾ら、田原¹¹⁾らの報告にあるように、線維柱帯切除術による二次的变化と考えられる。正常組織では6~8層の角強膜網が認められる¹¹⁾²⁾のに対して本標本では3~4層と少なかった。これは、線維柱帯がデスメ膜に続いて伸びていることから、角強膜網線維柱層板が欠損しているとは思えない。したがって、角強膜線維柱層板が少ないことは、本症例の特徴と考えられる。

線維柱帯に存在する厚い結合組織は、細胞成分がほとんど認められない膠原線維によって構成されており、強膜と似た構造をしていた。このような構造物が観察された原因として、線維柱帯切除による人工変化の可能性、および高眼圧が持続したことによる二次的变化の可能性について検討する。線維柱帯切除術による組織の変化としては、線維柱間隙が狭くなるとされているが、この場合には層板の構造は保存されており、内皮細胞どうしが重り合う像や、内皮細胞間に細胞外成分が挟まれるような格好になることが報告されている¹¹⁾⁹⁾。本症例の、細胞成分に乏しく膠原線維どうしが密に集合している所見より、手術による二次的な変化とは考えられない。

高眼圧が持続した眼球の隅角の電子顕微鏡所見が多数報告されている^{11)~15)22)~24)}。しかし、今回我々が観察したように、線維柱帯に多量の線維成分が認められたとの報告はない。持続する高眼圧による二次的な変化として、Yanoff²⁰⁾らやApple²¹⁾らは光学顕微鏡で観察して、線維柱帯部の線維性の硬化をあげているが、その組織の詳細は述べられていない。本症例のような多量の膠原線維が密集し、しかも角膜や強膜の膠原線維束のように層状に配列して存在している所見は、高眼圧による二次的な変化と考えるよりは、一次病変と考える方が自然である。現在までに報告されている電顕レベルでの隅角発育異常緑内障の隅角組織所見は、シュレム管下にコンパクトな組織が厚く存在している、多量の無定形物質が充満している像^{11)~14)}、あるいは、線維柱組織が多量の無定形物質で占められている像^{22)~24)}である。今回我々が観察したように、無定形物質がほとんどなく線維柱帯に多量の線維成分が充満しているような報告はまだない。

要約すると、本症例は臨床的には隅角に重度の形成不全があり、組織学的には角強膜網線維柱層板の発育が著しく悪く、しかもシュレム管下に密な膠原線維が存在している。これらはいずれも前房隅角の発育異常を示すものであり、しかも房水流出抵抗の増大に直接

関係する所見である。以上より、本症例に見られた緑内障は隅角発育異常緑内障であると言える。

文 献

- 1) Rubinstein JH, Taybi H: Broad thumbs and toes and facial abnormalities. Possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 105: 588, 1963.
- 2) 後藤英士, 松山明基, 松井一郎, 他: Rubinstein-Taybi 症候群の眼症状について. *眼臨* 67: 832-836, 1973.
- 3) 八子恵子: Rubinstein-Taybi 症候群の1例. *眼科* 15: 889-892, 1973.
- 4) 井出 醇, 渡辺忠雄, 勝島矩子: Rubinstein-Taybi 症候群の1例. *臨眼* 68: 1085-1088, 1974.
- 5) 窪田叔子, 松田健史: Rubinstein-Taybi 症候群の1例. *眼臨* 75: 1207-1213, 1981.
- 6) 林みゑ子, 北沢克明: 先天性緑内障を伴った Rubinstein-Taybi 症候群の1例(図譜). *臨眼* 37: 728-729, 1983.
- 7) Weber U, Bernsmeier H: Rubinstein-Taybi-syndrom und juveniles Glaucom. *Klin. Mol. Augenhilf* 183: 47-49, 1983.
- 8) Levy NS: Juvenile glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Ped Ophthalmol* 13: 141-143, 1976.
- 9) Manzitti E, Lavin JR: Le glaucome congénital dans le syndrome de Rubinstein-Taybi. *Ann Oculist (Paris)* 205: 1005-1012, 1972.
- 10) Black MF, Braun-Vallon S, Guillaumat MF: Deux cas de nanisme constitutionnel (syndrome de Rubinstein et Taybi) avec glaucome. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 68: 173-176, 1968.
- 11) 田原昭彦, 猪俣 孟: 先天緑内障早発型(牛眼)における隅角線維柱組織の未熟性について. *日眼会誌* 84: 1319-1333, 1980.
- 12) 田原昭彦, 猪俣 孟: 若年緑内障における前房隅角組織の未熟性について. *日眼会誌* 87: 1422-1427, 1983.
- 13) Tawara A, Inomata H: Developmental immaturity of the trabecular meshwork in juvenile glaucoma. *Am J Ophthalmol* 98: 82-97, 1984.
- 14) 田原昭彦: 原発緑内障. 谷如慶晃, 他: *眼科 Mook6. 眼病理学*. 東京, 金原出版, 163-173, 1986.
- 15) 猪俣 孟: 緑内障の基礎と臨床—隅角形成不全緑内障及び落屑症候群にともなう緑内障を中心に—. *眼紀* 35: 2659-2668, 1984.
- 16) 大熊守也: 皮膚のリンパ管. 清寺 眞, 小川和朗編. *人体組織学—結合組織・皮膚とその付属器—*. 東京, 朝倉書店, 373-381, 1984.

- 17) **Inomata H, Bill A, Smelser GK**: Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). An electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 73: 760—789, 1972.
- 18) **猪俣 孟, 田原昭彦**: 前房隅角. 山田英智, 橋本一成 編. 人体組織学—感覚器—. 東京, 朝倉書店, 122—137, 1984.
- 19) **瀬川雄三, 松尾俊彦, 吉田啓三**: 緑内障眼前房隅角の微細構造. (3) Schlemm 管線維柱切除術. *臨眼* 28: 359—360, 1974.
- 20) **Yanoff M, Finn BS**: *Ocular Pathology. A Text and Atlas. Third edition.* Philadelphia, Harper and Row publishers, 591—623, 1989.
- 21) **Apple DJ, Rabb MF**: *Ocular Pathology. Third edition.* ST Louis, CV Mosby Company, 162—181, 1985.
- 22) **Tawara A, Inomata H**: Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 92: 508—525, 1981.
- 23) **Maul E, Strozzi L, Muñoz C, et al**: The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 89: 667—675, 1980.
- 24) **桜川真智子, 岩田和雄, Kuwabara T**: 原発性先天緑内障における前房隅角の電顕所見. *日眼会誌* 84: 1334—1351, 1980.