

## 虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese)

—臨床と病理の関連—

猪俣 孟, 坂井裕一郎, 石本 聖一, 江頭 淳一

九州大学医学部眼科学教室

## 要 約

虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese) の臨床症状と病理組織学的関連について報告した。症例は52歳の女性。臨床的には、左眼の瞳孔が外側へ偏位して不整、虹彩は萎縮し、母斑様の色素結節がみられた。ぶどう膜は外反し、隅角は全周で癒着していた。緑内障治療として線維柱帯切除術および周辺虹彩切除術を行い、手術時に得られた標本を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した。周辺部角膜、線維柱帯、虹彩の表面を病的角膜内皮細胞がおおい、それに伴って異常基板が形成されていた。異常基板は周辺部角膜、線維柱帯、虹彩で連続していた。虹彩の母斑様色素結節は小金井の塊細胞を含む変性したメラニン細胞などの集塊によるものであった。線維柱帯と虹彩の表面をおおう病的角膜内皮細胞間にリンパ球が浸潤していた。虹彩の実質にもリンパ球が浸潤してメラニン細胞が変性し、多数の塊細胞がみられた。線維柱帯にはリンパ球やマクロファージの浸潤と新生血管がみられた。本症の発症機序として、角膜および虹彩における慢性炎症、すなわち角膜内皮炎や虹彩炎の可能性が高い。(日眼会誌 94:80-88, 1990)

キーワード：虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese), 虹彩角膜内皮 (ICE) 症候群, 角膜内皮炎, 内皮細胞化, 異常基板形成

## Iris Nevus (Cogan-Reese) Syndrome

—Clinicopathological Correlations—

Hajime Inomata, Yuichiro Sakai, Sei-ichi Ishimoto and Junichi Egashira

*Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University*

## Abstract

Clinicopathological correlations of iris nevus (Cogan-Reese) syndrome were studied by light and electron microscopy, using tissues obtained surgically by trabeculectomy and peripheral iridectomy. The patient was a 52-year-old female, who had a typical appearance of the disease with nodular iris nevi, distorted pupil, ectropion uveae, peripheral anterior synechia, and intractable glaucoma. The histopathological studies of the specimen revealed abnormal corneal endothelialization and basal lamina formation continuously covering the peripheral cornea, trabecular meshwork, and anterior iris surface. Lymphocyte infiltration was found in the layer of the endothelialization and in the anterior iris stroma. The nodular iris nevi were found to consist of mainly integration of degenerated iris melanocytes and clump cells of Koganei. Neovascularization associated with infiltration of lymphocytes and macrophages was also observed in the trabecular meshwork. The present study

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 猪俣 孟  
(平成元年10月17日受付, 平成元年11月10日改訂受理)

Reprint requests to: Hajime Inomata MD, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

(Received October 17, 1989 and accepted in revised form November 10, 1989)

suggests that the disease might occur by chronic inflammation primarily as corneal endotheliitis and iritis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94 : 80-88, 1990)

**Key words:** Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome, Irido-corneal endothelial syndrome, Corneal endotheliitis, Endothelialization, Abnormal basal lamina formation

## I 緒 言

角膜内皮細胞の機能障害と虹彩の変性や萎縮、それに伴う広範な周辺虹彩前癒着による難治性の緑内障を生じる疾患として、チャンドラー症候群 (Chandler syndrome)、進行性本態性虹彩萎縮症 (progressive essential iris atrophy)、虹彩母斑症候群 (iris nevus syndrome, Cogan-Reese syndrome) がある。いずれも発症の原因は不明である。中年女性に好発し、通常片眼性、まれに両眼に発症する。チャンドラー症候群は、虹彩の軽度萎縮と瞳孔の変形と偏位、周辺虹彩前癒着、角膜内皮細胞の異常による浮腫性混濁を示す<sup>1)</sup>。進行性本態性虹彩萎縮症は、チャンドラー症候群より虹彩萎縮の程度が強く、虹彩が穿孔する<sup>2)3)</sup>。虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese) は、虹彩に母斑様の色素結節を伴った変性萎縮がおこる<sup>4)5)</sup>。これらの3疾患に共通した病理学的な特徴は、虹彩の周辺前癒着を伴う隅角線維柱帯および虹彩表面における内皮細胞化 (endothelialization) と異常基底形成 (abnormal basal lamina formation) がみられることである。このような臨床症状および病態の類似性から、現在では虹彩角膜内皮症候群として1つの疾患単位にまとめられている。

虹彩母斑症候群は虹彩の表面に色素結節を形成するので、当初は虹彩の悪性黒色腫を疑われて眼球が摘出された<sup>6)7)8)</sup>。虹彩母斑症候群の特徴とされる虹彩の色素結節は進行性本態性虹彩萎縮症の経過中にみられることがあり、虹彩母斑症候群と進行性本態性虹彩萎縮症やチャンドラー症候群との異同が問題であったが、多数例の臨床および病理学的検討の結果、いずれも角膜内皮細胞の変性と増殖が原因で、2次的に虹彩に異常をきたす同じ範疇に属する疾患であることが明らかにされた<sup>9)~13)</sup>。Eagle<sup>13)</sup>はこれらの3疾患を総括して、虹彩異常を伴った増殖性内皮症 (proliferative endotheliopathy with iris abnormalities) または虹彩角膜内皮症候群 (irido-corneal endothelial syndrome, ICE) と呼ぶことを提唱した。

虹彩母斑症候群はわが国ではまだ報告<sup>14)15)16)</sup>が少な

く、本症に対する臨床的および病理学的検討はまだ十分になされていない。

このたび、われわれは虹彩母斑症候群の症例を経験し、緑内障の治療として線維柱帯切除術と周辺虹彩切除術を行い、摘出標本の病理組織学的な検討を行った。その結果、虹彩母斑症候群の発症に角膜内皮および虹彩実質の炎症が関係していることを明らかにした。

なお、わが国では、本症に対してまだ日本語の病名は付けられていない。ここでは欧文病名 "Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome" の和訳として「虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese)」を用いた。

## II 症 例

症例は52歳の女性。1989年1月左眼の虹輪視と霧視を自覚し、近視眼科を受診した。視力は良好であったが、左眼の眼圧が著しく上昇していた。緑内障の診断で、 $\beta$ -遮断剤、ピロカルピンの点眼、炭酸脱水酵素阻害剤の投与などの治療がなされた。しかし、炭酸脱水酵素阻害剤の内服なしでは眼圧のコントロールが難しく、2月17日九州大学眼科に紹介された。

初診時の視力は右眼1.2、左眼1.2、眼圧は右眼15 mmHg/PTG、左眼30 mmHg/PTGであった。右眼は外眼部、中間透光体、眼底のいずれにも異常を認めなかった。左眼は角膜裏面に少数の虹彩色素が沈着していたが、浮腫や混濁はなかった。瞳孔がやや外側へ偏位して不整であった。瞳孔縁の3時部から6時部にかけてぶどう膜の外反が生じていた。虹彩は上方周辺部と2時部から6時部の虹彩全幅にわたって母斑様の色素結節を伴った変性がみられた(図1)。虹彩の穿孔はなかった。隅角は全周で虹彩の周辺前癒着があり、閉塞していた(図2)。水晶体、硝子体、眼底には著変を認めなかった。左眼の虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese) の診断で入院した。

入院時の検査では、房水流出率は右眼 $0.18\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ 、左眼 $0.05\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ で、左眼の房水流出率が著しく低下していた。視野はゴールドマン視野計にて両眼とも異常を認めなかった。角膜平均細胞面積は右眼 $354.6\pm 93.1\mu\text{m}^2$ 、左眼 $402.3\pm 210.7\mu\text{m}^2$ で、左

眼に平均面積の拡大, 細胞の大きさのばらつき, および多形性がみられた。血液および生化学検査ではとくに異常所見は得られなかった。ヘルペスウイルスなどウイルス抗体価の上昇はなかった。

3月2日に左眼の線維柱帯切除術および12時部に周辺虹彩切除術を行った。術後, 左眼の眼圧は一時15~17 mmHgに低下したが, 術後半年を経過して25mmHg前後に上昇している。

### III 研究材料と方法

手術によって得られた摘出標本はただちに4%グルタルアルデヒド・0.1M カコジル酸緩衝液に浸して4℃の冷蔵庫に数日間保存した。固定液内で組織を細切し, 0.1M カコジル酸緩衝液で数回洗滌後, 1%オスミウム・0.1M カコジル酸緩衝液で約1時間後固定を行った。エタノール系列で脱水し, プロピレンで処理した後, エボン812に埋埋した。

Sorvall MT II-B型ミクロトームで切片を作成した。厚めの切片はアズールII染色を行って光学顕微鏡で観察し, 超薄切片は酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色を施して日本電子100CX電子顕微鏡で観察した。

### IV 結 果

#### 光学顕微鏡所見

##### 1) 周辺部角膜

デスメ膜の厚さが不均一であった。本来のデスメ膜の前房側に新たに形成された異常基底板が重層したような状態で存在していた。角膜内皮細胞は病的で, 形態は不均一であった。胞体が上皮細胞様に膨らんだものや胞体の小さな細胞などが混在していた。病的角膜内皮細胞と異常基底板の間にリンパ球様の小細胞が浸潤していた。

##### 2) 線維柱帯

線維柱帯の表面を厚い異常基底板が, さらにその前房側を病的角膜内皮細胞がおおっていた。線維柱帯表面の異常基底板は周辺部角膜のデスメ膜の前房側に形成された異常基底板と連続したものであった。線維柱帯間隙は閉塞していた。シュレム管の管腔もみられなかった。線維柱帯内に新生血管やリンパ球様の小円形細胞が観察された。

##### 3) 虹彩

虹彩の表層の実質内に色素細胞の集塊がみられ, 虹彩の表面は異常基底板の層でおおわれていた。異常基底板はところによって折れ曲り, 重層している部位も

みられた。その場合, 基底板と基底板の間にはメラニン顆粒をもった細胞が介在していた。異常基底板の表面は1層の病的角膜内皮細胞でおおわれていた。病的角膜内皮細胞の胞体内には種々の程度に色素顆粒が含まれていた。病的角膜内皮細胞の欠損部位もみられたが, これは手術時の機械的な侵襲により細胞が脱落したところである。虹彩実質の深層および上皮層には著変はなかった。

#### 2. 電子顕微鏡所見

##### 1) 周辺部角膜

角膜の内皮細胞は形態や大きさが不揃いで, 胞体の明るいものや変性して電子密度が高いものなどが観察された。このような病的角膜内皮細胞は胞体内にミトコンドリア, リボゾームおよび粗面小胞体が豊富で, 角膜内皮細胞としての形態学的な特徴もある程度保っていた。本来のデスメ膜の厚さは15~18 $\mu\text{m}$ で, その前房側に新たに形成された1.5~5.0 $\mu\text{m}$ の厚さの異常基底板が存在していた(図3)。

##### 2) 線維柱帯

線維柱帯の前房側は病的角膜内皮細胞でおおわれ, その細胞下に異常基底板が形成されていた(図4)。異常基底板の厚さは7.0~8.0 $\mu\text{m}$ であった。病的角膜内皮細胞の間隙, または細胞と異常基底板の間にリンパ球が浸潤していた(図4, 5)。リンパ球の浸潤部位では, 病的角膜内皮細胞は著しく変性していた。線維柱帯間隙にもリンパ球やマクロファージ(図6)が浸潤して線維柱帯細胞は変性し, 線維柱帯間隙は消失していた。線維柱帯の内部に新生血管が観察された(図7)。

##### 3) 虹彩

虹彩実質表層の母斑様色素結節は小金井の塊細胞(clump cell of Koganei)を含む多数の変性したメラニン細胞などの集塊によるものであった(図8)。虹彩の前面は1層の病的角膜内皮細胞によっておおわれていた。この細胞の細胞間隙または細胞下にリンパ球の浸潤がみられた(図9)。さらに, 細胞下には異常基底板が形成されていた。異常基底板の厚さは約3.0~4.0 $\mu\text{m}$ であった。虹彩の実質にはリンパ球が浸潤し(図10), 虹彩の表面に近いところでは, 虹彩のメラニン細胞が変性し, その近くでは多数の塊細胞(図11)がみられた。

### V 考 按

今回の症例は, 虹彩の母斑様色素結節を伴った変性, ぶどう膜外反, 周辺虹彩前癒着による閉塞隅角緑内障

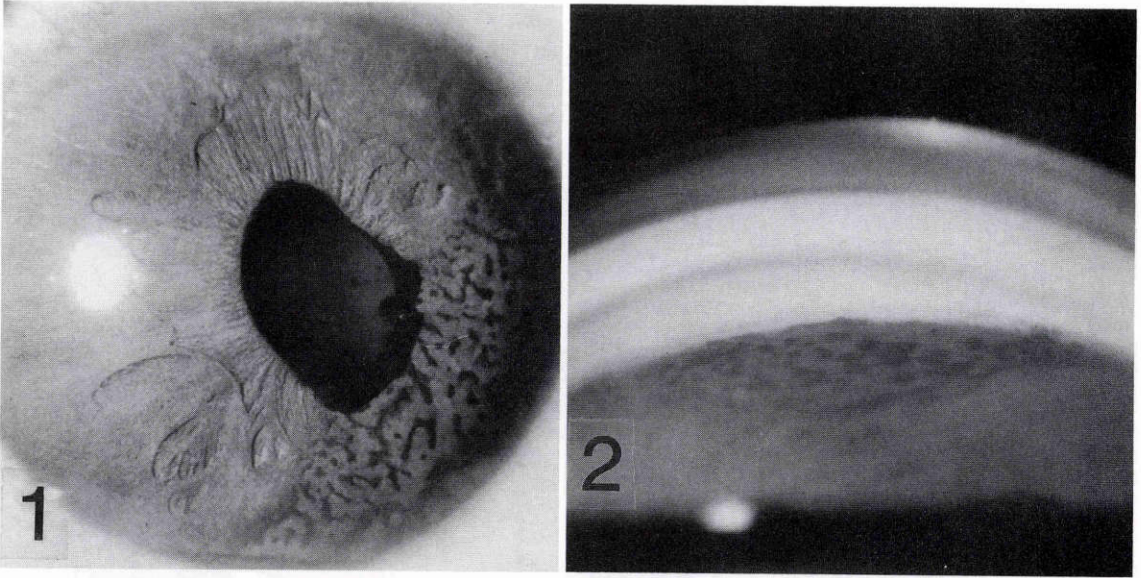


図1 左眼の前眼部写真。2時部から6時部にかけて虹彩の全幅に色素結節を伴った変性がみられる。瞳孔は虹彩の変性の方向へ牽引されて偏位している。瞳孔縁でぶどう膜の外反が生じている。

図2 12時部隅角写真。虹彩周辺に色素結節を伴った変性がある。虹彩根部は癒着し、隅角は閉塞している。

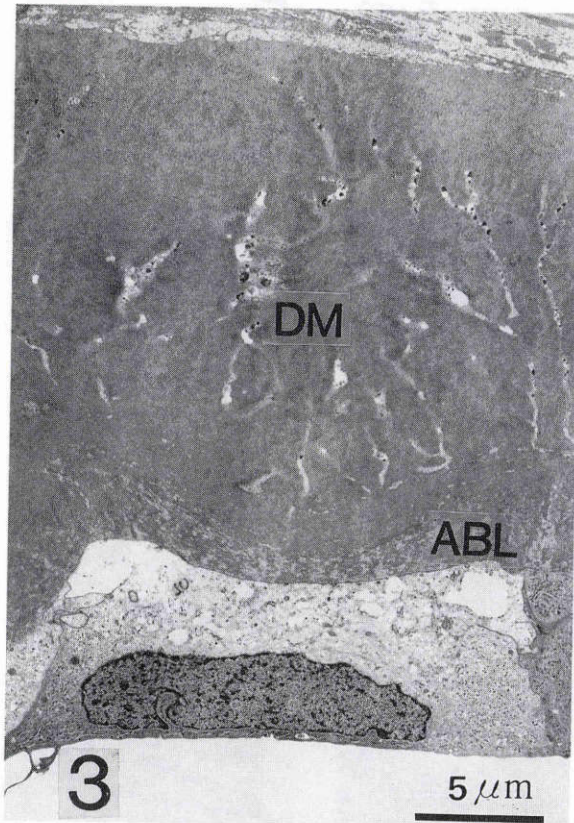


図3 周辺部角膜の電子顕微鏡写真。角膜内皮細胞は変性し、本来のデスマ膜(DM)と病的角膜内皮細胞の間に異常基板(ABL)が形成されている。バーは5μm、×3,600

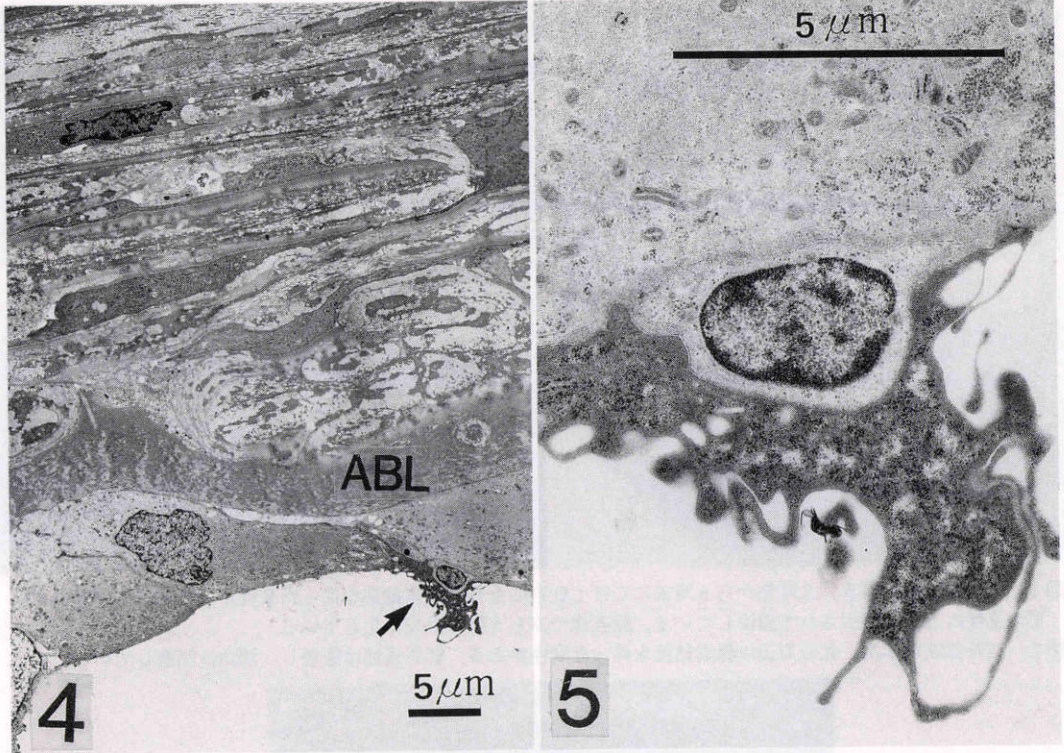


図4 線維柱帯の電子顕微鏡写真。線維柱帯の前房側を病的角膜内皮細胞がおおい、その細胞と線維柱帯の間に異常基底板（ABL）が形成されている。線維柱間隙は閉塞している。矢印はリンパ球浸潤を示す。×1,900  
 図5 図4の矢印の部の拡大電子顕微鏡写真。病的角膜内皮細胞の間にリンパ球が浸潤している。その部位では細胞の変性が著しい。×8,900

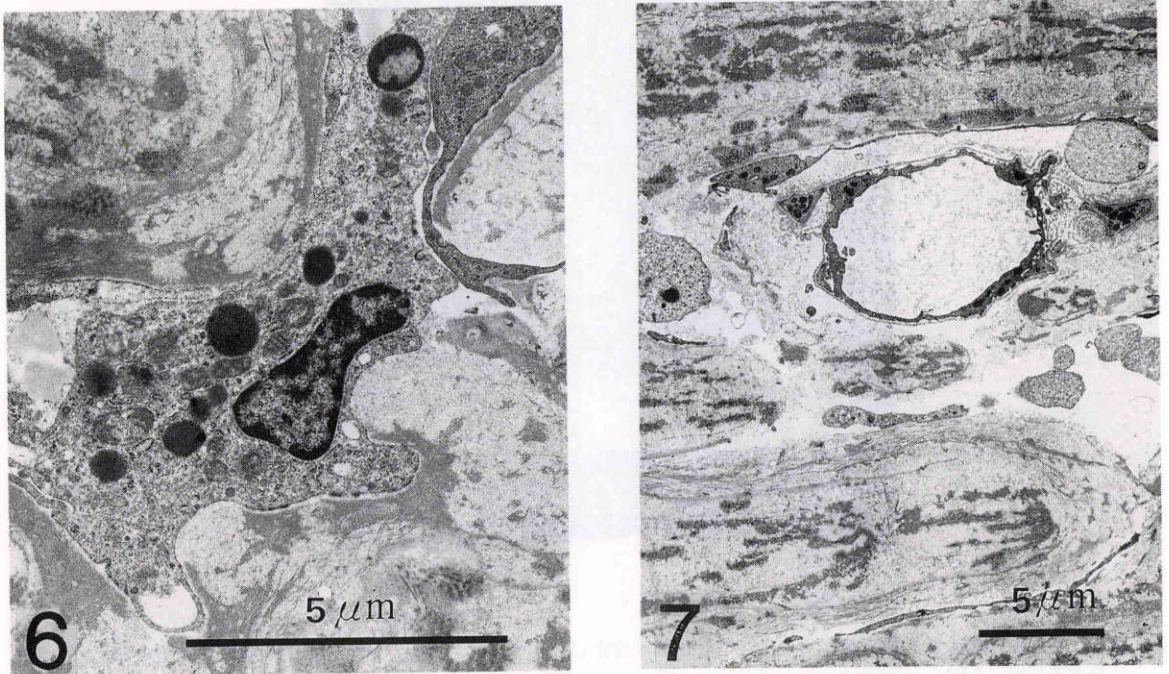


図6 線維柱帯の電子顕微鏡写真。線維柱間隙に浸潤したマクロファージを示す。×8,600  
 図7 線維柱帯の電子顕微鏡写真。線維柱間隙に形成された新生血管を示す。×3,500

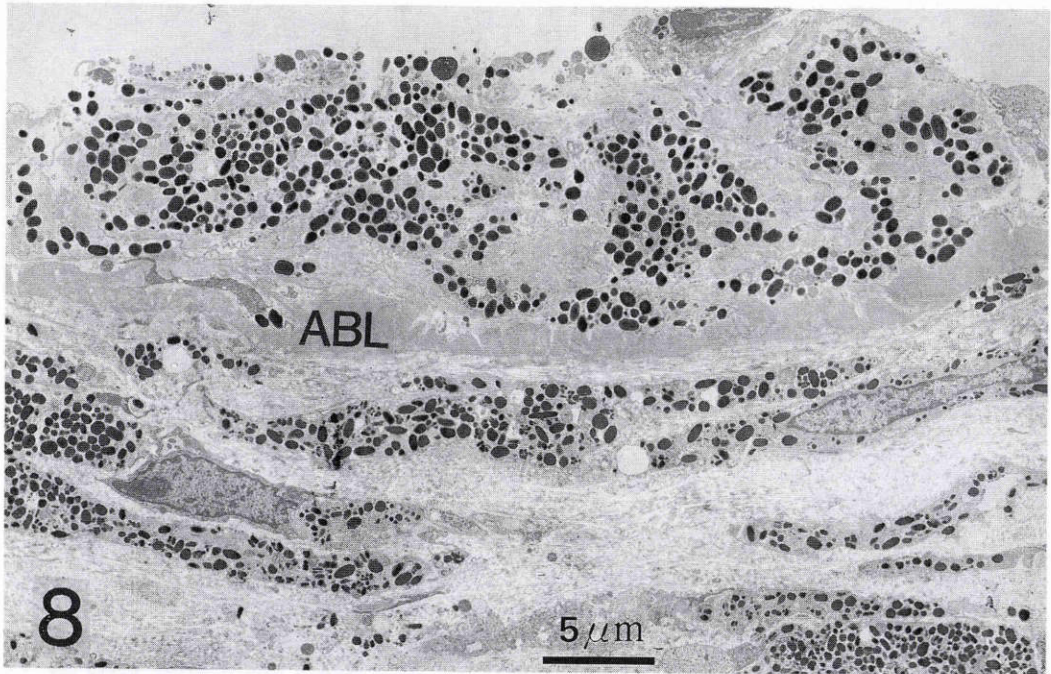


図8 虹彩表面の色素結節部の電子顕微鏡写真。虹彩の色素結節は変性したメラニン細胞とそれを貧食した小金井の塊細胞などの集塊からなる。色素結節と虹彩表層との間には異常基底板(ABL)が形成されている。×2,900

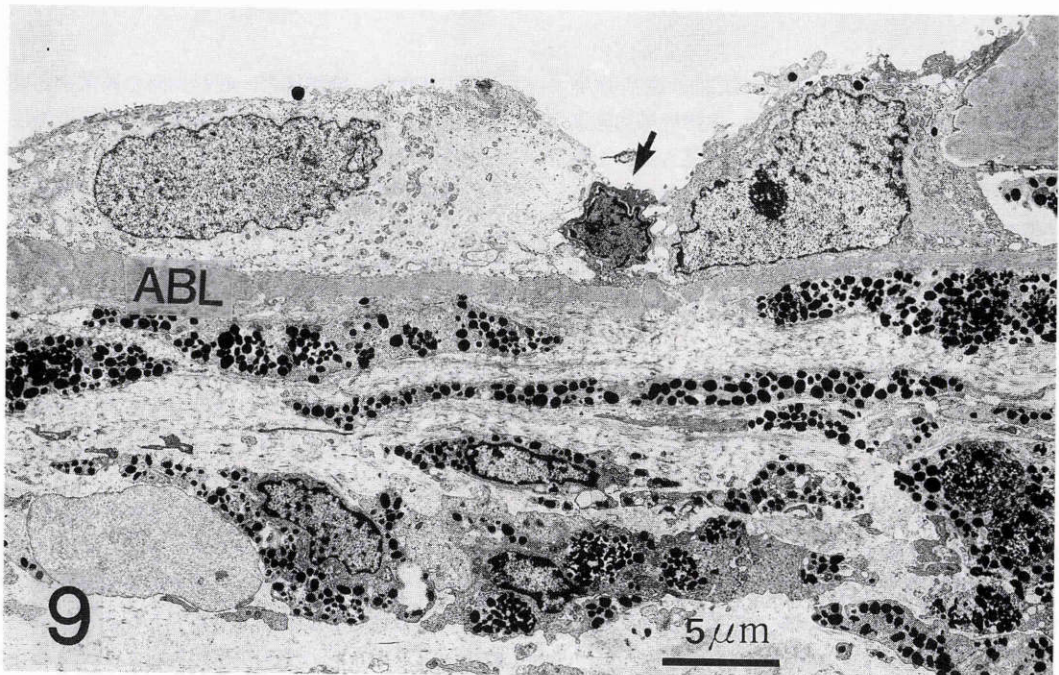


図9 虹彩表面の電子顕微鏡写真。虹彩の表面を病的角膜内皮細胞がおおい、その細胞間にリンパ球(矢印)が浸潤している。病的角膜内皮細胞と虹彩表面との間には異常基底板(ABL)が形成されている。×3,100

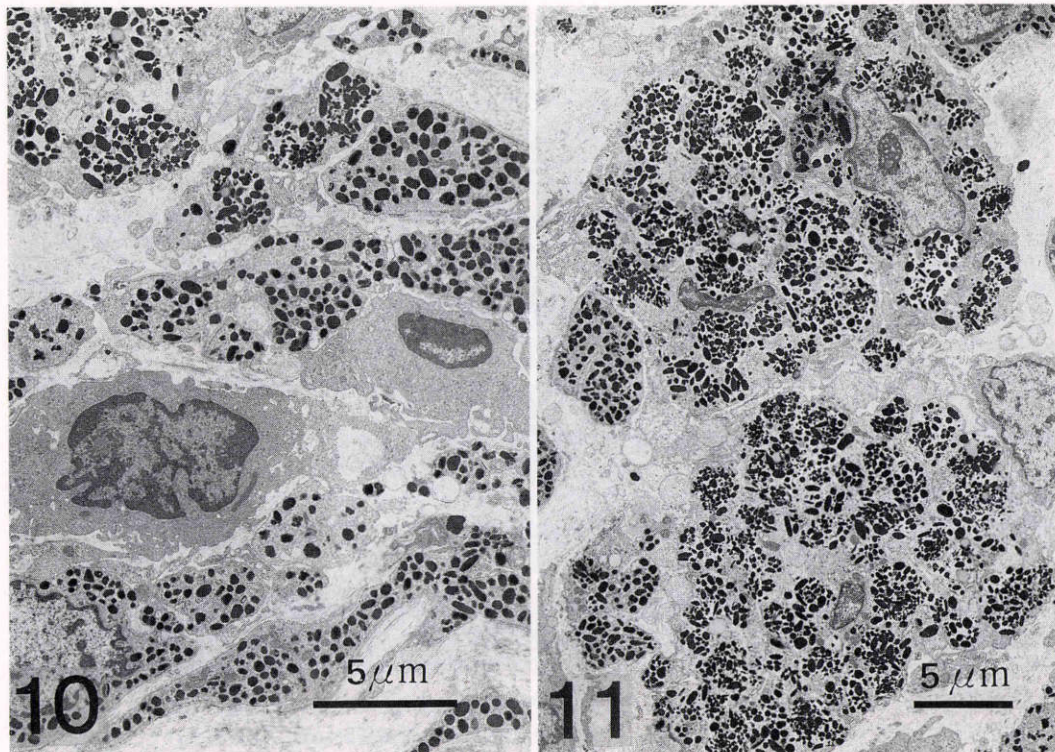


図10 虹彩実質浅層の電子顕微鏡写真、虹彩メラニン細胞の間にリンパ球が浸潤している。×3,900

図11 虹彩実質浅層の電子顕微鏡写真、多量のメラニン顆粒を貪食した小金井の塊細胞を示す。×2,600

などの特徴的な臨床所見により、虹彩母斑症候群 (Cogan-Reese) と診断できる。また、線維柱帯切除標本および虹彩切除標本の病理組織学的所見もそれを裏付けるものである。すなわち、角膜内皮細胞の変性、線維柱帯および虹彩表面における病的角膜内皮細胞による内皮細胞化と異常基底形成が実証された。これは虹彩角膜内皮症候群の病理組織所見の従来の報告<sup>5)13)</sup>と一致する。

今回の研究で新たに明らかにされたのは、下記の点である。

- (1) 虹彩および線維柱帯の表面に形成された異常基底形成は周辺部角膜のデスメ膜の前房側に形成された異常基底形成との間に連続性がみられた。
- (2) 病的角膜内皮細胞による内皮細胞化の部位にリンパ球の浸潤がみられた。
- (3) 虹彩の実質内にもリンパ球の浸潤があり、虹彩のメラニン細胞の変性を伴っていた。
- (4) 虹彩の母斑様結節は小金井の塊細胞を含む変性したメラニン細胞などの集塊からなっていた。

周辺部角膜、線維柱帯、虹彩表面の異常基底形成の連続性は、これらの病変が病的角膜内皮細胞の増生とその連続的な進展によっておこったことを示す所見である。角膜内皮細胞の創傷治癒において、内皮細胞が新生されると、それから約2カ月後には3.0~4.0 $\mu$ mの厚さの基底形成ができる<sup>17)</sup>。異常基底形成は、その厚さから考慮して、本症の発症から手術までの間に新たに生じたものと推測される。

病的角膜内皮細胞の細胞間隙におけるリンパ球浸潤は、本症の発症機序として、角膜内皮炎および虹彩炎の可能性を示すものである。小金井の塊細胞は虹彩実質におけるマクロファージの一種とされている<sup>18)19)</sup>。リンパ球の浸潤だけでなく、虹彩に多数の塊細胞がみられることや線維柱帯におけるマクロファージの浸潤も炎症の可能性をさらに強く支持する所見である。虹彩の色素結節は虹彩表面に増殖進展した角膜内皮細胞の収縮によって虹彩の実質が密になるためであるとされているが<sup>20)</sup>、それだけでなく、今回の観察結果から炎症細胞の浸潤によって虹彩のメラニン細胞が変性し、そ

れを貪食したマクロファージが塊細胞となって集塊をなしていることも虹彩の色素結節の成因の1つと考えられる。

虹彩角膜内皮症候群における角膜内皮の炎症細胞の浸潤はチャンドラー症候群と進行性本態性虹彩萎縮症ですでに報告され<sup>21)~23)</sup>、虹彩角膜内皮症候群の病因として程度の軽い慢性炎症の可能性が指摘されている。Alvaradoら<sup>22)</sup>は、炎症の引金として単純ヘルペスウイルスまたは帯状疱疹ウイルスの感染を予測した。本症例ではヘルペスウイルスの抗体価を調べたが、抗体価の上昇はみられなかった。本症の発症機序としてCoganら<sup>4)</sup>は先天異常を想定したが、今回の観察のように後天性の感染症である可能性が強いので、今後虹彩母斑症候群をはじめ虹彩角膜内皮症候群の病因の解明には浸潤したリンパ球や病的角膜内皮細胞に対する免疫組織化学的な検討も必要である。

今回の観察から、虹彩母斑症候群の発症機序として、まず原発性に角膜内皮炎および虹彩炎があり、その2次的な変化として角膜内皮の変性と増殖、さらに虹彩および隅角線維柱帯における病的角膜内皮細胞による内皮細胞化と異常基板の形成を伴って、虹彩の色素結節の形成、虹彩周辺前癒着をおこしたものと考えられる。

虹彩角膜内皮症候群の緑内障に対する治療は非常に難しい。虹彩の周辺前癒着がおこったあとでは、濾過手術の効果もあまり期待できない。早期発見、早期診断を行い、虹彩前癒着が生じる前に、できるだけ広範囲に周辺虹彩切除術を行って虹彩前癒着の進行を抑えることが望ましい。

#### 文 献

- 1) **Chandler PA**: Atrophy of the stroma of the iris, endothelial dystrophy, corneal edema, and glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 53: 75—89, 1955.
- 2) **Hess C**: Ein Beitrag zur Kenntniss der nicht traumatischen Iridodialyse. *Klin Mbl Augenheilk* 30: 103—106, 1892.
- 3) **Löhlein H**: Zur Kenntnis der essentiellen fortschreitenden Irisatrophie mit Lochbildung und Glaukom. *Klin Mbl Augenheilk* 118: 379—388, 1951.
- 4) **Cogan DG, Reese AB**: A syndrome of iris nodules, ectopic Descemet's membrane, and unilateral glaucoma. *Doc Ophthalmol* 26: 424—433, 1969.
- 5) **Scheie HG, Yanoff M**: Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome. A cause of unilateral glaucoma. *Arch Ophthalmol* 93: 963—970, 1975.
- 6) **Klien BA**: Pseudomelanomas of the iris. *Am J Ophthalmol* 24: 133—138, 1941.
- 7) **Wolter JR, Makley TA Jr**: Cogan-Reese syndrome: Formation of a glass membrane on an iris nevus clinically simulating tumor growth. *J Pediatr Ophthalmol* 9: 102—105, 1972.
- 8) **Jakobiec FA, Yanoff M, Mottow L, et al**: Solitary iris nevus associated with peripheral anterior synechiae and iris endothelialization. *Am J Ophthalmol* 83: 884—891, 1977.
- 9) **Shields MB, Campbell DG, Simmons RJ**: The essential iris atrophies. *Am J Ophthalmol* 85: 749—759, 1978.
- 10) **Campbell DG, Shields MB, Smith TR**: The corneal endothelium and the spectrum of essential iris atrophy. *Am J Ophthalmol* 86: 317—324, 1978.
- 11) **Hetherington J Jr**: The spectrum of Chandler's syndrome. *Ophthalmology* 85: 240—244, 1978.
- 12) **Lichter PR**: The spectrum of Chandler's syndrome: An often overlooked cause of unilateral glaucoma. *Ophthalmology* 85: 245—251, 1978.
- 13) **Eagle RC Jr, Font RL, Yanoff M, et al**: Proliferative endotheliopathy with iris abnormalities. The iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 97: 2104—2111, 1979.
- 14) **真野富也, 井上幸次, 木下 茂, 他**: Iridocorneal endothelial (ICE) syndrome による続発緑内障と角膜障害について. *臨眼* 39: 770—771, 1985.
- 15) **早川和久, 北野滋彦, 松原正男, 他**: Cogan-Reese 症候群の組織学的所見. *眼紀* 36: 2098—2101, 1985.
- 16) **長谷川栄一**: Cogan-Reese 症候群の1例. *眼紀* 28: 931—936, 1986.
- 17) **Inomata H, Smelser GK, Polack FM**: Fine structure of regenerating endothelium and Descemet's membrane in normal and rejecting corneal grafts. *Am J Ophthalmol* 70: 48—64, 1970.
- 18) **Iwamoto T**: Electron microscopic studies on the cells in the iris stroma and on the anterior endothelium of the normal human iris. *Jpn J Ophthalmol* 6: 50—66, 1962.
- 19) **Wobmann PR, Fine BS**: The clump cells of Koganei. A light and electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 73: 90—101, 1972.
- 20) **Eagle RC, Font RL, Yanoff M, et al**: The iris naevus (Cogan-Reese) syndrome: Light and electron microscopic observations. *Brit J*



- Ophthalmol 64 : 446—452, 1980.
- 21) **Alvarado JA, Murphy CG, Maglio M, et al** : Pathogenesis of Chandler's syndrome, essential iris atrophy and the Cogan-Reese syndrome. I. Alterations of the corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 27 : 853—872, 1986.
- 22) **Alvarado JA, Murphy CG, Juster RP, et al** : Pathogenesis of Chandler's syndrome, essential iris atrophy and the Cogan-Reese syndrome. II. Estimated age at disease onset. Invest Ophthalmol Vis Sci 27 : 873—882, 1986.
- 23) **Rodrigues MM, Jester JV, Richards R, et al** : Essential iris atrophy. A clinical, immunohistologic, and electron microscopic study in an enucleated eye. Ophthalmology 95 : 69—78, 1988.
-