

落屑症候群患者の皮膚にみられた落屑物質について

杉野 拓平

九州大学医学部眼科学教室

要 約

落屑症候群患者の白内障または緑内障手術時に得られた虹彩と、同手術の外眼角切開に際して得られた皮膚を光学顕微鏡と透過型電子顕微鏡で観察した。対照群として、臨床的に落屑物質を認めない症例から同様に手術時に得られた虹彩と皮膚を調べた。落屑症候群患者では9例全例の虹彩色素上皮層に落屑物質を認めた。9例のうち3例では、真皮結合織中にも落屑物質と同様の線維成分の集塊を認めた。対照群では6例全例において、虹彩色素上皮層および皮膚に落屑物質を認めなかった。落屑症候群患者の皮膚にみられた落屑物質は、同症例の虹彩にみられた落屑物質と形態学的に同一であった。これは皮膚で落屑物質の存在を証明した最初の報告である。落屑症候群患者で落屑物質が真皮結合織中にも存在することは、本症候群が眼だけの疾患ではなく全身的疾患である可能性を示唆するものである。(日眼会誌 94:856-869, 1990)

キーワード：落屑症候群，皮膚，虹彩，落屑物質，落屑緑内障

Exfoliative Materials in the Skin of Patients with Exfoliation Syndrome

Takuhei Sugino

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Abstract

The iris and the skin of the lateral canthus of patients with exfoliation syndrome were studied by light and electron microscopy. The materials were surgically obtained from 9 patients of cataract and/or glaucoma associated with exfoliation syndrome. For the control study, we prepared the iris and the skin of 6 patients without exfoliation syndrome. In all 9 cases of exfoliation syndrome, exfoliative materials were observed in the pigment epithelium of the iris. In 3 of 9 cases, exfoliative materials were found in the dermis. In 6 other cases, microfibrils and immature forms of exfoliative materials were observed, but not typical forms. Neither in the iris nor in the skin of the control cases were exfoliative materials detected. Exfoliative materials in the dermis seen in the patients with exfoliation syndrome were morphologically similar to those in the iris. This is the first report of demonstration of exfoliative materials in the skin. These observations suggest that exfoliation syndrome may be a systemic degenerative disorder of the body. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 94: 856-869, 1990)

Key words: Exfoliation syndrome, Skin, Iris, Exfoliative materials, Electron microscopy

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 杉野 拓平

(平成元年12月20日受付，平成2年2月1日改訂受理)

Reprint requests to: Takuhei Sugino, MD Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med. Kyushu Univ.
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

(Received December 20, 1989 and accepted in revised form February 1, 1990)

I 緒 言

落屑症候群 (exfoliation syndrome) は、高齢者の瞳孔縁あるいは水晶体表面に白色のふけ様沈着物が観察され、しばしば緑内障を合併する原因不明の疾患である¹⁾。また、水晶体偏位^{2)~5)}、散瞳不良、虹彩後癒着⁶⁾が多く見られ、白内障手術および眼内レンズ移植術の際に、硝子体脱出、後囊破裂⁷⁾、移植水晶体偏位⁸⁾などの合併症を伴う危険性が高く、眼科臨床で重要な疾患の一つである。落屑症候群は50歳以上にみられ、年齢と共に発生頻度が高くなり、80歳以上では緑内障患者の半数以上に認められる⁹⁾。また、原発緑内障と診断され経過を追っているうちに落屑物質の出現がみられたとする症例もある¹⁰⁾。最近では落屑症候群に伴う緑内障は落屑緑内障 (exfoliation glaucoma) と呼ばれる傾向にある¹¹⁾¹²⁾、落屑緑内障は高齢者の開放隅角緑内障の大半を占め、本症が原発開放隅角緑内障と誤って診断されている可能性があることが指摘されている¹³⁾。緑内障の原因となる病変が隅角と隅角以外のところにみられることから、落屑緑内障は続発性開放隅角緑内障とされる¹⁴⁾。

最近、落屑物質の産生に関して落屑物質とマイクロフィブリルの関係が注目されている。Roh ら¹⁵⁾は、結膜の落屑物質はマイクロフィブリルの変性によって形成されることを明らかにした。すなわち、直径約10nm、境界鮮明で側鎖のない線維であるマイクロフィブリルが変化し、未熟型、中間型の落屑物質を経て成熟型の落屑物質が形成されることを報告している。未熟型落屑物質とは、境界不整で、直径12nm、微細線維と多数の微細顆粒を伴う線維である。中間型落屑物質とは、未熟型落屑物質よりも電子密度が高く境界不鮮で、より太く微細線維と明瞭な多数の微細顆粒を伴う線維である。また Streeten ら¹⁶⁾は、結膜では落屑物質と弾性線維および oxytalan 線維との間に密接な関係のあることを示した。Roh らや Streeten らの報告のように、マイクロフィブリルが落屑物質の起源とすれば、マイクロフィブリルは全身のどこにでもある組織構成要素であるので、落屑物質は眼以外の部位にも存在する可能性があることを意味している。

落屑症候群患者における落屑物質の存在部位については、房水に接する組織である毛様体、チン小帯、硝子体表面、水晶体、隅角組織、角膜内皮細胞が知られ¹⁷⁾、眼窩の組織では短後毛様動脈周囲に認められている¹⁸⁾。また、眼内に落屑物質を認める眼の結膜¹⁹⁾、さら

には臨床的に落屑物質を認めない他眼の結膜¹⁵⁾²⁰⁾²¹⁾にも落屑物質の存在が確認されている。眼組織以外では、口唇粘膜、眼瞼皮膚、前腕部皮膚で検索されているが²²⁾²³⁾、現在までのところ眼組織以外に落屑物質の存在は確認されていない。

落屑物質が眼組織以外にも存在しうるか否かは、落屑症候群が眼組織のみにみられる疾患であるのか、それとも全身性の疾患であるのかを決める重要な課題である。そこで、落屑物質が眼組織以外の部位にも存在するか否かを検討する目的で、臨床的に落屑症候群と診断された患者および対照群より得られた外眼角部皮膚を、光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した。

II 実験方法

臨床的に落屑症候群が認められ、緑内障あるいは白内障を合併した9例9眼の手術時に得られた組織標本を実験に使用した。9例9眼の手術は、線維柱帯切除術7例、水晶体嚢内摘出術1例、線維柱帯切除と水晶体嚢内摘出の同時手術1例であった。手術時に外眼角切開を行い、その部より皮膚を採取した。採取した皮膚の大きさは約5×2×2mm大であった。同時に周辺虹彩切除術によって得られた同症例の虹彩を実験に供した。対照群として、散瞳し細隙燈顕微鏡による検査を行っても落屑物質を認めない患者6例6眼につき、同様に手術時(水晶体嚢内摘出術5例、線維柱帯切除術1例)に外眼角部の皮膚と虹彩を得た。落屑症候群患者の年齢は57歳から88歳(平均72.3歳)で、対照群では61歳から80歳(平均70.8歳)であった。採取された外眼角部の皮膚、虹彩の各組織は、直ちに4%グルタルアルデヒド/0.1M カコジル酸緩衝液(pH 7.2)にて24時間浸漬固定した。ついで1%オスミウム酸/0.1M カコジル酸緩衝液にて90分の後固定を行い、エタノール系列で脱水し、エボン812に包埋した。光学顕微鏡用には厚さ0.1μmの切片をPorter-Blumm MT2B型のミクロトームで作製し、トルイジンブルーまたはアズールIIにて染色を行った。さらに電子顕微鏡用には、同じミクロトームにて超薄切片を作製し、酢酸ウランとクエン酸鉛により二重染色を行い、日本電子製JEM100CX型の透過型電子顕微鏡にて観察した。

III 結 果

虹彩、皮膚共に落屑物質が認められた症例(I群)、虹彩にだけ落屑物質が認められた症例(II群)、および対照群(III群)に分けて、それぞれの所見を以下に記

す。

1. 虹彩, 皮膚共に落屑物質が認められた症例(I群)

1) 臨床経過

症例1. K.S. 83歳, 男性. 初診: 昭和61年10月13日. 主訴: 左眼視力低下. 病歴: 初診の2年前より左眼視力低下を自覚し近医を受診した. 両眼白内障, 左眼緑内障, 視神経萎縮の診断にて点眼および内服治療で正常眼圧にコントロールされていた. 昭和61年9月始め頃から眼圧コントロールが不良となり, 九州大学眼科に紹介された. 初診時所見: v.d.=0.1 (0.2×+1.5), V.s.=0.04(n.c.), T.o.d.=11mmHg, T.o.s.=33mmHg (Goldmann applanation tonometer). 細隙燈顕微鏡検査にて両眼とも瞳孔縁に落屑物質の沈着を認めた. 水晶体表面には観察されなかった. 水晶体は両眼ともに混濁し, 左眼水晶体は下方に脱臼していた. 外傷の既往はなかった. 両眼とも散瞳にて前房内に微細な浮遊物が出現した. 眼底では, 左眼の乳頭に緑内障性陥凹を認めた. Goldmann perimeter による視野検査では, 左眼に鼻側の視野欠損を認めた. 診断: 右眼, 白内障, 落屑症候群. 左眼, 白内障, 水晶体脱臼, 落屑緑内障. 治療および経過: 左眼に対し線維柱帯切除および水晶体嚢内摘出の同時手術を施行した. 術後, 眼圧は点眼のみでコントロールできるようになった.

症例2. K.F. 75歳, 女性. 初診: 昭和63年3月23日. 主訴: 右眼視力低下. 病歴: 左眼は, 50年前事故にて失明し, 眼球摘出後義眼を装着している. 右眼は, 近医にて初診の2年前に白内障, 5カ月前に緑内障と診断され, 以後点眼のみで眼圧コントロールは良好であった. 右眼の白内障手術の目的で九州大学眼科に入院した. 初診時所見: V.d.=0.05 (n.c.), T.o.d.=17mmHg (Goldmann applanation tonometer). 落屑物質を右眼の瞳孔縁および水晶体表面に認めた. 隅角検査では, 開放隅角であるが色素沈着が強かった. 下方の隅角部に落屑物質を認めた. 診断: 右眼, 白内障, 落屑緑内障. 左眼, 人工的無眼球. 治療および経過: 右眼に水晶体嚢内摘出術を施行した. 視力は矯正0.3に改善し, 眼圧は点眼のみでコントロールされている.

症例3. S.K. 72歳, 男性. 初診: 昭和62年5月8日. 主訴: 左眼, 眼痛, 霧視. 病歴: 初診の1週間前, 自転車の積み荷物ゴムひもが左眼に当たり, 著しい眼痛を自覚して近医を受診した. 点眼および内服治療をうけたが, 高眼圧が持続するため九州大学眼科に紹介された. 初診時所見: V.d.=0.5 (1.0×+2.0), V.s.=0.07 (n.c.), T.o.d.=17mmHg, T.o.s.=35mmHg

(Goldmann applanation tonometer). 右眼は水晶体の軽度混濁を認め, 隅角検査で強い色素沈着を認めた. 左眼の前房内に微細な混濁が浮遊していた. 瞳孔縁および水晶体表面に落屑物質を認め, 下方半周の瞳孔縁には虹彩の後癒着がみられた. 水晶体は膨化し下方に脱臼していた. 隅角検査では, 開放隅角であるが, 多数の虹彩突起を認めた. 隅角全周にわたり色素沈着が著明で, 下方隅角部には虹彩の周辺癒着と隅角解離を認めた. 診断: 右眼 白内障. 左眼 落屑症候群, 水晶体脱臼, 続発緑内障. 治療および経過: 左眼に対し水晶体嚢内摘出術を施行した. 術後, 眼圧は正常化した.

2) 症理組織所見

症例1

皮膚: 光学顕微鏡による観察では, 外眼角部皮膚の真皮上層にはエラスチン様の沈着物がみられ, いわゆる actinic elastosis の像を呈していた. 血管, リンパ管に軽度の拡張がみられた. その他には真皮結合織に著変を認めなかった(図1). 電子顕微鏡による観察では, 真皮結合織の神経の近傍に約 $5 \times 3 \mu\text{m}$ 大の線維成分の集塊を認めた(図2). 線維成分の集塊は, 膠原線維束のなかに線維芽細胞の突起に囲まれる様に存在し, 周囲の組織と明瞭に区画されていた. この像は, 限局性皮膚アミロイドーシスにおいてアミロイド塊が線維芽細胞突起に囲まれて存在する像に似ていた. 周囲に存在する神経, 膠原線維束, 線維芽細胞に異常はみられず, また表皮基底細胞, 神経の基底板上にも著変はみられなかった. この線維成分の集塊を強拡大で観察すると, 直線状またはやや屈曲した線維状物質が密集してみられ, 線維の走行に方向性は認められなかった(図3). 集塊中には直径が $20 \sim 40 \text{nm}$ 程度の種々の太さの線維がみられ, 長さは不定であった. 各線維は電子密度が高く, 輪郭は不鮮明で不整であった. これらの線維成分にはマイクロフィブリルと思われる微細線維が混在し, とくに集塊の辺縁部に多く見られた. 微細線維の断面は管状構造を呈し, その直径はほぼ 10nm であった. 同症例の真皮結合織の別の部位にも, 線維成分の集塊が線維芽細胞に接して存在し, 線維芽細胞の突起に抱きかかえられている様な像を示していた(図4). この部でも, 線維成分の周囲に存在する膠原線維束, 線維芽細胞の形態に異常はみられなかった. この集塊を強拡大で観察すると, 直線状またはやや屈曲した線維状物質の密集像がみられ, 線維の走行に方向性はなかった(図5). 集塊中には直径が $20 \sim 40 \text{nm}$

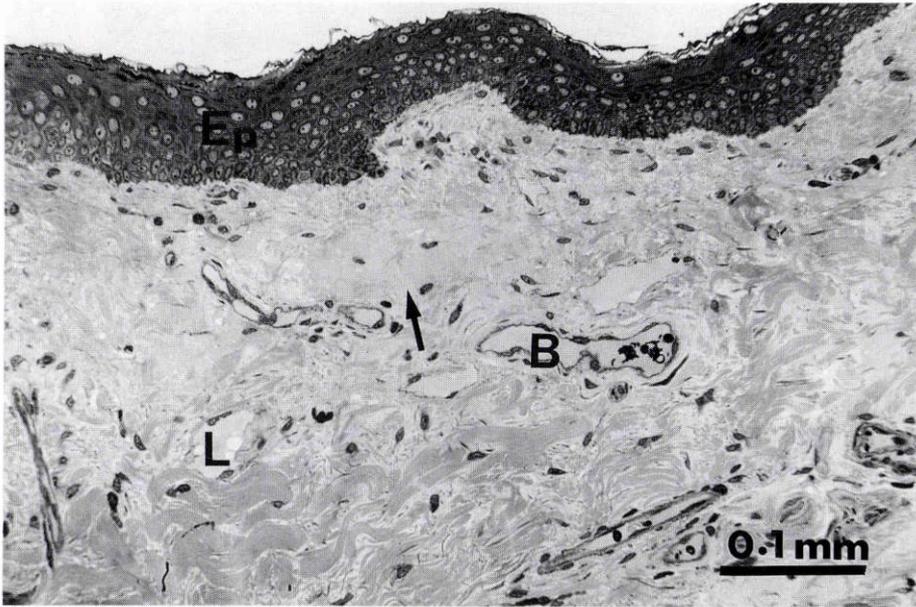


図1 症例1の外眼角部皮膚の光学顕微鏡写真。真皮上層にはエラスチン様の沈着物(矢印)がみられ、いわゆる actinic elastosis の像を呈している。リンパ管(L)、血管(B)に軽度の拡張が認められる。他に真皮結合織に異常はみられない。(Ep)は表皮層を示す。(トルイジンブルー染色, ×210)



図2 症例1の外眼角部皮膚真皮結合織における落屑物質様線維の局在を示す電子顕微鏡写真。落屑物質様線維(Ex)は集塊をなし、神経(N)、膠原線維束(C)の近傍に存在する。(F)は線維芽細胞、(Ep)は表皮層を示す。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, ×4,000)

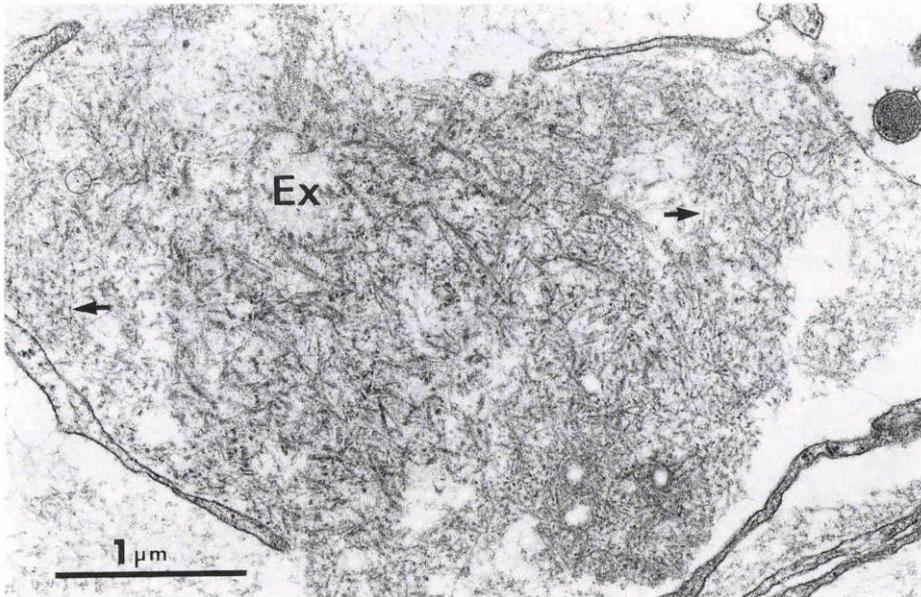


図3 症例1の落屑物質様線維からなる集塊の強拡大を示す電子顕微鏡写真。直線状またはやや屈曲した線維が錯綜して存在する。落屑物質様線維(Ex)の直径は20~40 nmで太さは不均一である。マイクロフィブリルと思われる微細線維(矢印)は集塊を成している。断面は管状構造(円)で、その直径はほぼ10nmである。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, ×29,000)

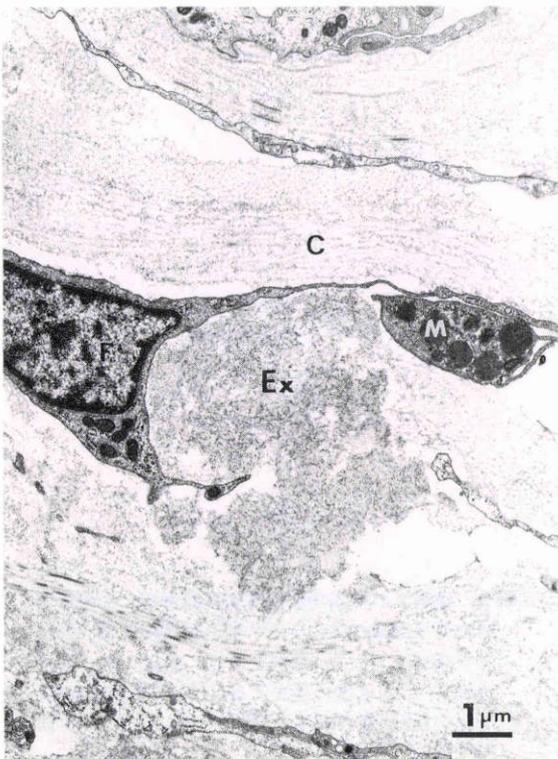


図4 症例1の外眼角部皮膚真皮結合織における落屑物質様線維の局在を示す電子顕微鏡写真。落屑物質様線維(Ex)の集塊が線維芽細胞(F)に接して存在し、線維芽細胞の突起に包まれている様な像を呈す。(C)は膠原線維束、(M)は肥満細胞を示す。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, ×10,000)

程度の種々の太さの線維が混在し、線維が存在する基質には電子密度の低い微細顆粒状物質がみられた。一部に横紋のみられる線維もあった。

虹彩：周辺虹彩切除によって得られた虹彩の光学顕微鏡による観察では、後房側表面の色素上皮細胞および実質に著変はみられず、落屑物質の存在は確認できなかった。電子顕微鏡による観察では、虹彩色素上皮細胞後房側には直径20~40nmの典型的な落屑物質を認めた(図6)。虹彩後面の色素上皮細胞は変性萎縮し、後房側表面の細胞膜の湾入が著明であった。落屑物質は色素上皮細胞と基板の間に多く存在し、一部では基板を越えて後房側にも遊出していた。色素顆粒の後房への遊出もみられた。落屑物質は色素上皮細胞の変性萎縮が著明な部位に多くみられた。

症例2

皮膚：光学顕微鏡による観察では、外眼角部皮膚表皮層の菲薄化がみられ、真皮乳頭の凹凸が失われていた。リンパ管、血管に軽度の拡張が認められた。電子顕微鏡による観察では、本症例の真皮結合織中にも症例1でみられた様な線維成分の集塊が散在性に認められた(図7)。これらの集塊の形は円形または楕円形で、大きさはほぼ7~12 μ m大であった。いずれも線維芽細胞の長い突起によって抱きかかえられた様な像を呈し、周囲組織と明瞭に区画されていた。線維芽細胞の周囲には正常な膠原線維が配列し、一部の膠原線維束が線維成分の集塊の中に混在している像も認められた。線維成分の集塊を囲む線維芽細胞と、そうでない線維芽細胞との間に、細胞内小器官の形態に差はみられなかった。また弾性線維を含めて周囲の膠原線維束、基質に著変は認めず、近傍の血管の内皮細胞基板にも異常はみられなかった。強拡大では、直径20~30nmで電子密度の高い線維状物質と膠原線維が集塊中に混在してみられた(図8)。線維状物質の輪郭は不鮮明で不整であり、線維の配列に方向性はなく、長さもさまざまであった。またマイクロフィブリルと思われる直径約10nmの境界鮮明な線維も混在していた。

虹彩：電子顕微鏡による観察で、虹彩色素上皮細胞後房側および虹彩実質中に直径20~40nmの典型的な落屑物質を認めた。

症例3

皮膚：光学顕微鏡による観察では、表皮層の菲薄化がみられ、真皮乳頭の凹凸が失われていた。真皮上層には膠原線維束の離開、リンパ管の拡張がみられ、真皮全層にわたって浮腫状変化が認められた。電子顕微

鏡による観察で、線維成分の集塊は散在性に認められたが、上記2症例にみられたような線維芽細胞の突起で囲まれたような像ではなく、膠原線維束の中に混在し、集塊の境界は不明瞭であった(図9)。本症例の線維成分の集塊は血管の近傍に多く存在したが、血管壁に接するのではなく、血管周囲の膠原線維束の中に混在していた。また血管壁の形態に異常はみられなかった。強拡大では上記2症例にみられたのと同様に、直径20~40nmの種々の太さの電子密度の高い線維状物質と膠原線維が混在している像を示していた(図10)。線維状物質は屈曲したものが多く、輪郭は不鮮明、不整であった。線維状物質がみられる基質には電子密度の低い微細顆粒状物質が認められた(図11)。集塊の辺縁部にはところどころに輪郭不明瞭で周囲に多数の微細な顆粒を伴った線維状物質を認めた。また集塊中には輪郭鮮明で直径約10nmのマイクロフィブリルと思われる微細線維も混在していた。この微細線維も集塊の辺縁部に多くみられた。

虹彩：虹彩色素上皮細胞後房側には直径約25~50nmの典型的な落屑物質を認めた。この典型的な落屑物質の強拡大でも、電子密度の高い落屑物質に混在して、マイクロフィブリルと思われる直径約10nmの微細線維が認められた(図12)。微細線維の長さは様々であったが、いずれも枝分れはなく、境界鮮明であった。

2. 虹彩にだけ落屑物質が認められた症例(II群)

皮膚：光学顕微鏡による観察では、表皮層の萎縮がみられたが、真皮結合織には著変はみられなかった。電子顕微鏡による観察で、症例5、6、8の皮膚結合織中に直径約10nmで境界鮮明な微細線維のみからなる集塊や、境界不鮮明で周囲に多数の微細な顆粒を伴った線維状物質が不規則に集まっている像がみられたが、I群でみられたような落屑物質様の線維成分はいずれの症例にもみられなかった。

虹彩：虹彩色素上皮細胞後房側には直径20~40nmの典型的な落屑物質を認めた。虹彩後面の色素上皮細胞は変性萎縮し、後房側表面の細胞膜の湾入が著明であった。落屑物質は色素上皮細胞と基板の間に多く存在し、一部では基板を越えて後房側にも遊出していた。

3. 対照群(III群)

皮膚：光学顕微鏡による観察では、表皮層の萎縮がみられ、真皮乳頭の凹凸が失われていた。血管、リンパ管に軽度の拡張がみられた。その他には真皮結合織に著変を認めなかった。電子顕微鏡による観察では、

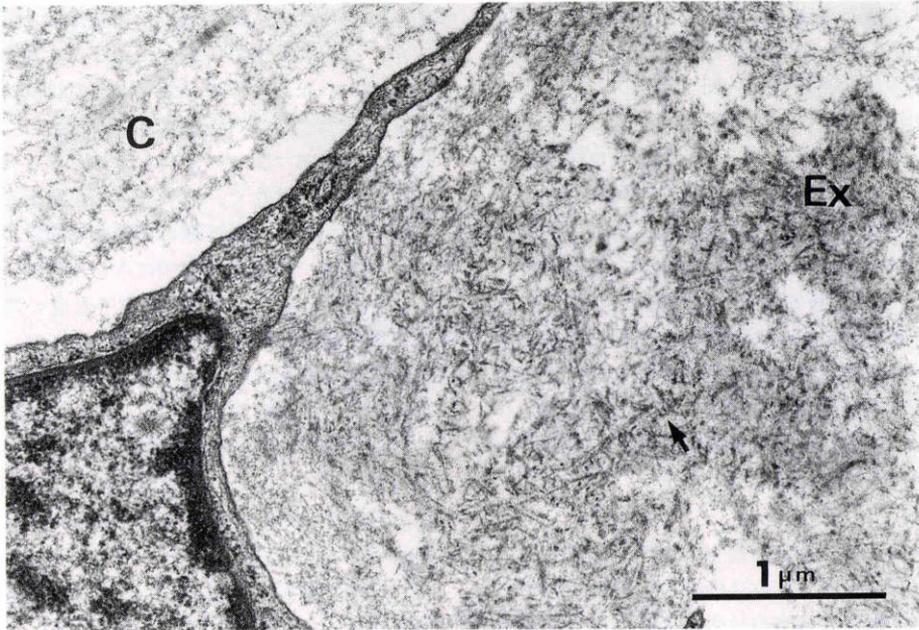


図5 症例1の同部位の拡大を示す電子顕微鏡写真。落屑物質様線維(Ex)は直線状またはやや屈曲している。線維の直径は20~40nmである。線維が存在する基質には電子密度の低い微細顆粒状物質がみられる。一部の線維には横紋(矢印)がみられる。(C)は膠原線維束を示す。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 29,000$)

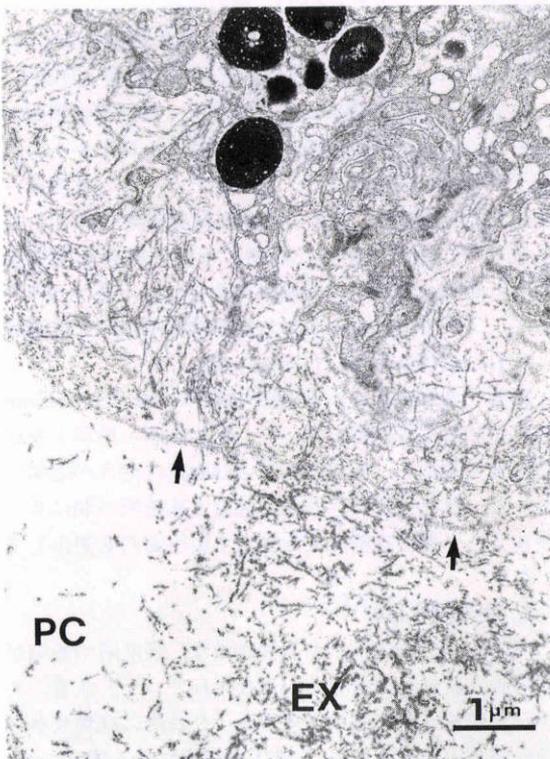


図6 症例1の虹彩色素上皮細胞後房側の電子顕微鏡写真。虹彩色素上皮細胞は変性萎縮して、後房側表面は細胞の湾入が著明で不規則である。幅20~40nmの典型的な落屑物質(EX)が基板(矢印)を越えて後房側にも遊出している。PC:後房。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 15,000$)

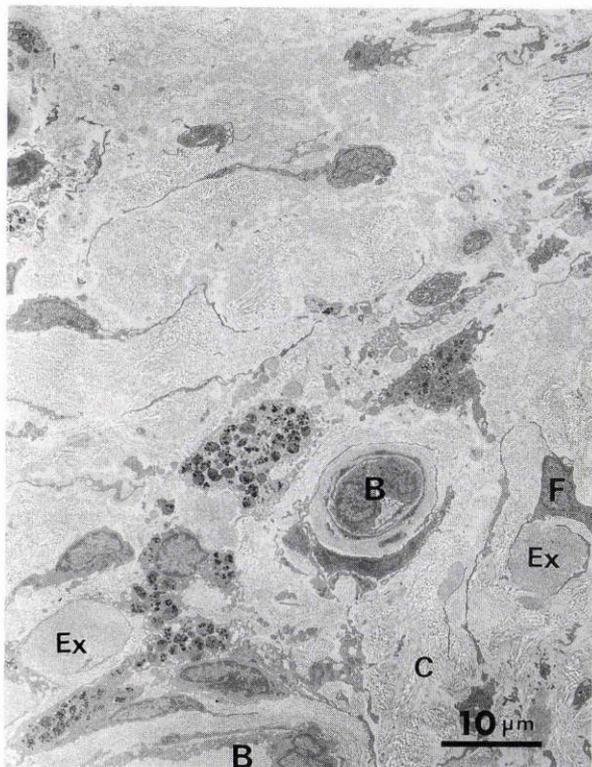


図7 症例2の外眼角部皮膚真皮結合織における落屑物質様線維の局在を示す電子顕微鏡写真。落屑物質様線維(Ex)の集塊は、線維芽細胞(F)の長い突起によって包まれた様な像を呈する。膠原線維束(C)の配列に異常はない。(B)は血管を示す。図の上方が表皮側。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 1,700$)

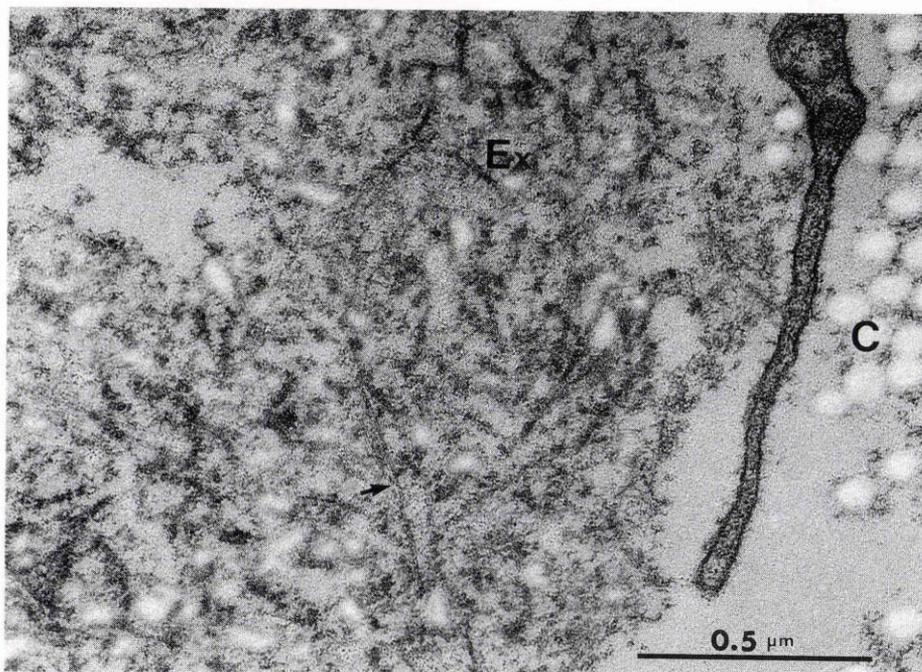


図8 症例2の落屑物質様線維からなる集塊の拡大写真。落屑物質様線維(Ex)は直線状またはやや屈曲している。電子密度が高く、輪郭は不鮮明、不整である。走行に方向性はない。線維の直径は20~30nmである。マイクロフィブリルと思われる直径約10nmの境界鮮明な線維(矢印)も混在している。(C)は膠原線維束を示す。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 90,000$)

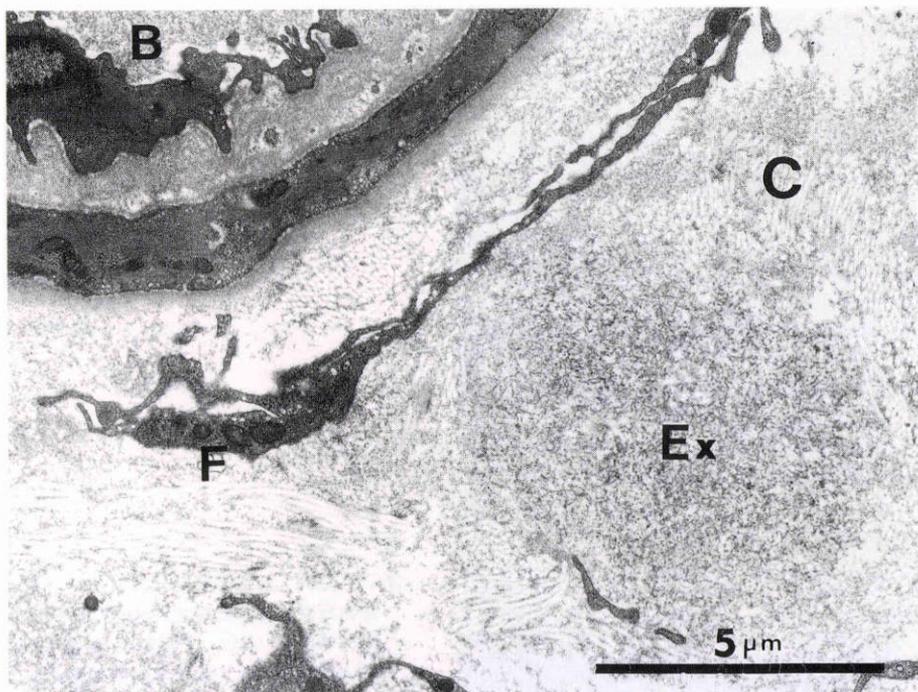


図9 症例3の外眼角部皮膚真皮結合織における落屑物質様線維の局在を示す電子顕微鏡写真。落屑物質様線維 (Ex) の集塊が、膠原線維束(C)の中に混在している。集塊の境界は不明瞭である。(B)は血管、(F)は線維芽細胞を示す。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 8,200$)

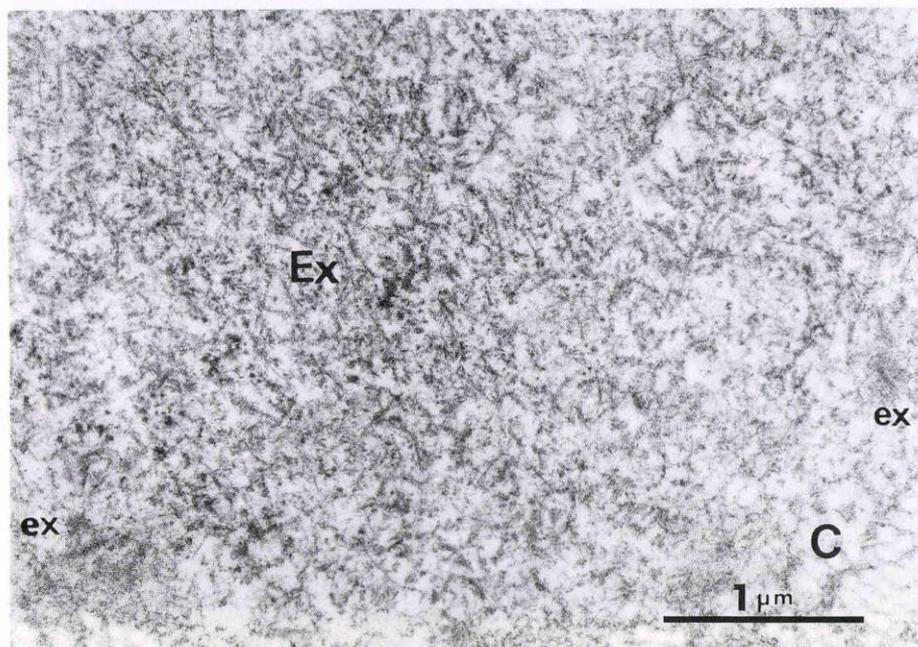


図10 症例3の図9の拡大写真。直径20~40nmの落屑物質様線維 (Ex) と膠原線維 (C) が混在している。集塊の辺縁部には、輪郭不鮮で周囲に多数の微細な顆粒を伴った未熟な落屑物質と思われる線維状物質 (ex) を認める。(酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, $\times 30,000$)

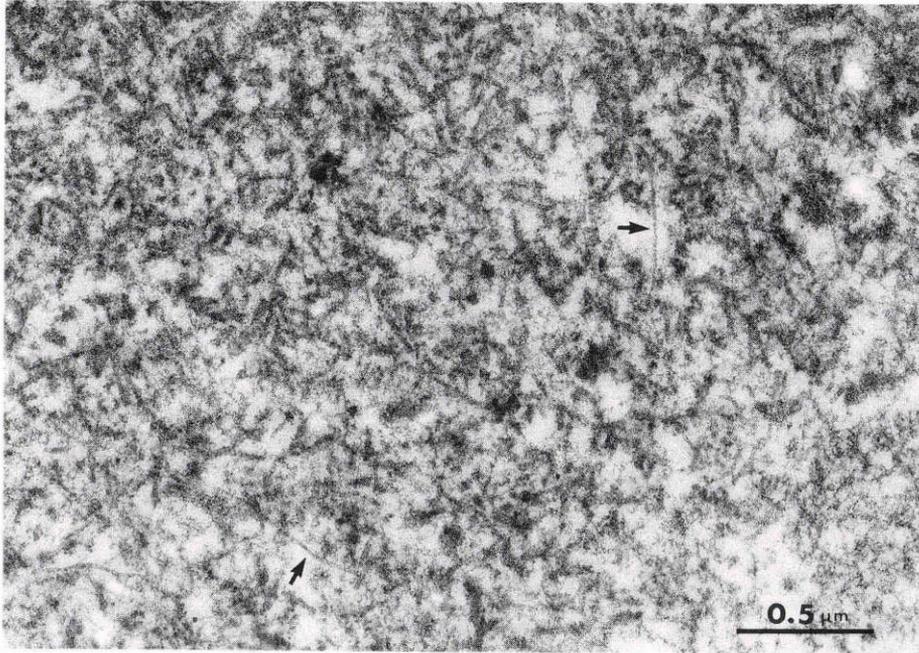


図11 症例3の落屑物質様線維からなる集塊の拡大電子顕微鏡写真. 直径20~40nmで、やや屈曲した落屑物質様線維が、不規則に集合している. 各線維は電子密度が高く、輪郭は不鮮明で不整である. 基質には電子密度の低い微細顆粒状物質を認める. マイクロフィブリルと思われる直径約10nmの輪郭鮮明な線維(矢印)が混在している. (酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, ×53,000)

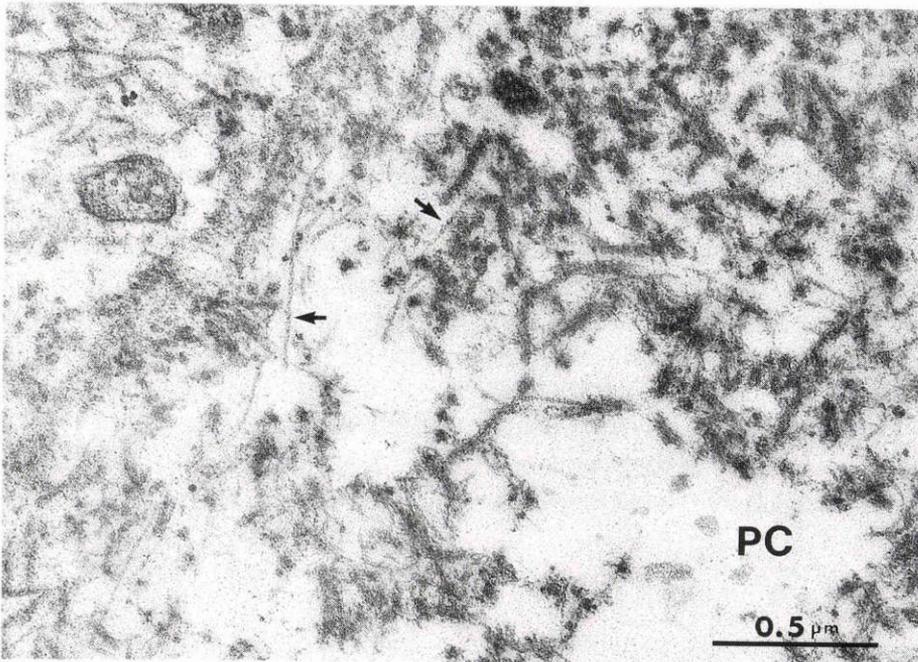


図12 症例3の虹彩色素上皮細胞後房側にみられた落屑物質の拡大電子顕微鏡写真. 直径25~50nmの典型的な落屑物質が後房にみられる. 図11で皮膚にみられた線維と比較して直径が太い. マイクロフィブリルと思われる直径約10nmの輪郭鮮明な線維(矢印)が混在している. PC:後房. (酢酸ウラニル・クエン酸鉛染色, ×63,000)

表1 臨床および病理組織所見のまとめ

	[臨 床]					[組 織]				
	症例	年齢	性別	術前眼圧 mmHg	手術	落屑物質		落屑物質		
						瞳孔縁	水晶体表面	虹彩	外眼角部皮膚	
落屑 症候 群	I 群	1	83	男	*33	ICCE+TRAB	+	-	+	+
		2	75	女	*17	ICCE	+	+	+	+
		3	72	男	35	ICCE	+	+	+	+
	II 群	4	88	男	17	ICCE	+	-	+	-
		5	75	男	*17	ICCE	+	+	+	-
		6	70	男	20	ECCE	-	+	+	-
		7	66	男	*28	TRAB	+	+	+	-
		8	65	男	*17	TRAB	-	+	+	-
		9	57	男	*26	TRAB	+	+	+	-
対 照 群	III 群	10	80	女	11	ECCE	-	-	-	-
		11	76	女	13	ICCE	-	-	-	-
		12	73	男	12	ICCE	-	-	-	-
		13	71	女	*35	TRAB	-	-	-	-
		14	64	男	*16	TRAB	-	-	-	-
		15	61	女	10	ICCE	-	-	-	-

*緑内障と診断されている症例

TRAB=trabeculectomy

+落屑物質が観察されたもの

ICCE =intracapsular cataract extraction

-落屑物質が観察されなかったもの

ECCE =extracapsular cataract extraction

症例14に、直径約10nmで境界鮮明な微細線維が不規則に集まり、その集塊に混在して、微細な顆粒を伴った境界不鮮明な線維状物質が存在している像を認めた。この集塊は線維芽細胞の近傍の膠原線維束の中に認められた。しかし、落屑物質様の線維成分はいずれの症例にもみられなかった。

虹彩：虹彩後面の色素上皮細胞の表面には、薄い一層の連続した基底膜が存在し、細胞内には多数の色素顆粒が認められた。落屑物質の貯留はみられなかった。

以上の結果をまとめると、外眼角部皮膚では、落屑症候群の9例中3例の真皮結合織中に落屑物質と同定される線維成分の集塊を認めたが対照群にはこの様な線維成分はみられなかった。虹彩では、落屑症候群患者の9例全例に典型的な落屑物質を認めたが、対照群には落屑物質はみられなかった。落屑症候群患者9例および対照群6例の臨床所見および病理組織所見を表1に示した。

IV 考 按

今回の研究で、臨床的に落屑症候群と診断された患者から得られた外眼角部の真皮結合織中に、電子顕微鏡的な形態学から落屑物質と同定される線維成分の存在を明らかにした。これは眼組織以外で落屑物質の存

在を証明した最初の報告である。

現在までに報告された落屑物質の微細構造の形態学的特徴をまとめると下記のようになる^{18)23)~26)}。1) 直線状またはやや屈曲した線維状物質が不規則に配列する。2) 電子密度が高く、輪郭は不整である。3) 幅(直径)20~50nm。4) 幅(直径)約10nmの微細線維が落屑物質間の基質に存在する、あるいは落屑物質はこの微細線維そのものがより合わさって形成されている。5) 時に、約50nm周期の大きな横紋を認める。6) 4~5nm周期の小さな横紋²⁵⁾、あるいは17nm周期の小さな横紋²⁶⁾を認めることがある。このうち1)~5)が各報告に共通してまとめられる落屑物質の形態学的特徴である。今回、落屑症候群患者9例のうち3例の外眼角部皮膚真皮結合織中には線維構造を成す集塊がみられ、この集塊中の線維は3例とも形態学的にはほぼ同一であった。いずれも上記1)~5)の形態学的特徴を有していた。調べた範囲では、このような形態学的特徴を持つ線維成分の集塊が正常の皮膚にみられたとする報告はない。

落屑症候群患者外眼角部皮膚真皮結合織中にみられた線維成分は、線維芽細胞の突起に包まれるように存在し、この像は限局性皮膚アミロイドーシスにおいてアミロイド塊が線維芽細胞の突起に囲まれて存在して

表2 アミロイド線維と真皮結合織にみられた落屑物質との比較

	アミロイド線維	真皮結合織にみられた落屑物質
幅(直径)	約10nmで均一直線的	20~40nmで不均一屈曲した線維が多い
輪郭	鮮明, 平滑	不鮮明, 不整
基質の微細顆粒状物質	みられない	みられる

いる像に似ている。しかし、電子顕微鏡による観察では、今回みられた線維成分は以下の点でアミロイド線維²⁷⁾とは相違がみられる。1) アミロイド塊は通常幅約10nmの均一な線維が錯綜して存在することで形成されるが、今回みられた線維成分の集塊は幅20~40nmの種々の太さの線維から形成されていた。2) アミロイド線維は直線的であるが、今回みられた線維は屈曲した線維が多い。3) アミロイド線維は輪郭が鮮明で平滑であるが、今回みられた線維は輪郭不鮮明で不整であった。4) アミロイド線維が存在する基質には構造物はみられないが、今回みられた線維成分が存在する基質には電子密度の低い微細顆粒状物質がみられた。これらの点から今回みられた線維成分の集塊はアミロイド塊とは異なっている。アミロイド線維と今回みられた線維成分との比較を表2に示した。

落屑症候群患者の虹彩色素上皮細胞後房側にみられた落屑物質の形態は、従来の報告^{16)18)28)~30)}とはほぼ一致していた。外眼角部皮膚に落屑物質様線維成分の集塊がみられた3症例で、同症例の虹彩にみられた落屑物質と比較した。虹彩色素上皮層後房側には典型的な落屑物質を認め、その直径は20~40nmであった。同症例の皮膚にみられた落屑物質様の線維成分も直径が20~40nm程度で、虹彩にみられた落屑物質と形態学的にはほぼ一致していた。ただ、虹彩にみられた落屑物質の方がやや直径が太く、長さも長い傾向があった。落屑物質の直径についての過去の報告では20~50nmと大きな差がある。また、虹彩にみられた典型的な落屑物質には直径約10nmのマイクロフィブリルと思われる境界鮮明な微細線維が混在していたが、外眼角部皮膚の落屑物質様線維成分の集塊中にも同一の微細線維が混在していた。これらのことから虹彩の落屑物質と、同症例の外眼角部皮膚の線維状物質は同一のものと考えられる。

以上より、これら3例の落屑症候群患者外眼角部皮膚真皮結合織中にみられた線維成分は落屑物質である

といえる。

Streetenら¹⁶⁾は結膜における観察で、落屑物質と elastosis (elastic elements の産生と崩壊)との密接な関係について報告している。1) 典型的な落屑物質が elastic element, すなわち oxytalan 線維あるいは小さな弾性線維のまわりに存在すること、2) 一部の線維芽細胞に細胞の崩壊の所見があるなど加齢の影響が考えられることから、落屑物質の存在そのものが elastosis の一型であり、異常な elastosis の結果、落屑物質が産生されることを示唆した。Bravermanら³¹⁾は腎部の皮膚において、弾性線維の加齢による変化の電子顕微鏡写真を示している。弾性線維の周囲にみられる線維状物質は Streeten ら¹⁶⁾の指摘するごとく落屑物質によく似ている。今回、皮膚で観察した線維成分の集塊の多くは線維芽細胞の近傍に存在し、線維芽細胞の長い突起によって抱きかかえられている様にみえるが、線維成分の集塊を包む線維芽細胞と、そうでない線維芽細胞との間に細胞内小器官の形態に差はみられなかった。また膠原線維束、基質に特別の変化はみられなかった。弾性線維にも形態学的には特に異常を認めず、1) に述べられているような弾性線維と落屑物質と思われる線維成分との直接的な関係を示す像は得られなかった。以上より、真皮結合織においては、落屑物質は弾性線維よりもむしろ線維芽細胞と深い関係があるような印象をうける。Ringvold は、虹彩実質中に落屑物質がみられる場合、落屑物質は線維芽細胞様細胞の近傍に存在すると述べている²⁹⁾。

従来の報告では、basement membrane exfoliation ともいわれるように、落屑物質の産生機序に関して基底版の変化が重要視されてきた¹⁸⁾²⁹⁾。基底版の化学的組成として、IV型コラーゲンと糖タンパク質が含まれていることは良く知られている³²⁾。外眼角部皮膚真皮結合織における基底版の存在部位としては、表皮と真皮の境界部(表皮基底細胞の基底版)、血管内皮細胞、平滑筋細胞、神経、皮膚付属器などがある。真皮結合織中に落屑物質様線維が認められた3症例において、これらの組織の基底版の形態に異常はみられなかった。また、落屑物質様線維の集塊はこれら基底版のある組織のすぐ近傍にはみられず、どの集塊も膠原線維束の中に単独に存在するか、または多くは膠原線維束の中に散在する線維芽細胞の突起に包まれて存在していた。

Rohら¹⁵⁾は、マイクロフィブリルの変性によって未熟型、中間型を経て成熟型の落屑物質が形成されると

した。電子顕微鏡写真では、成熟型落屑物質の周辺部あるいは成熟型落屑物質と混在して、これらの未熟な落屑物質やマイクロフィブリルが認められるという。今回の落屑症候群患者皮膚における検索でも、落屑物質と思われる線維成分を含む集塊中には、直径約10nmの境界鮮明な微細線維が混在していた。この微細線維の断面は管状構造を示し³³⁾。形態学的にマイクロフィブリルと考えた。また、集塊の辺縁部には、ところどころに境界不鮮明で周囲に多数の微細な顆粒を伴った線維状物質がみられ、これらの線維成分はRohらの報告した未熟な落屑物質に相当する。皮膚においても結膜と同様の機序で落屑物質が形成されていると仮定すれば、これらの集塊では集塊の辺縁部から中心部に向けて落屑物質の成熟が進んでいると考えられる。また、これら未熟な落屑物質のみからなる集塊もみられた。以上のことより、落屑物質の存在部位は基底板あるいは弾性線維との関係よりも、真皮基質のマイクロフィブリルと線維芽細胞に、より密接な関係にある。マイクロフィブリルは線維芽細胞から産生されるので³⁴⁾³⁵⁾。落屑物質の産生には線維芽細胞も関与していると考えられる。

今回の研究で、落屑症候群患者では眼組織だけでなく真皮結合織にも落屑物質が存在することが明らかにされ、本症候群は全身的な変性疾患である可能性が示唆された。

本研究には、昭和63年度および平成元年度科学研究費補助金一般研究(B)課題番号63480395「落屑緑内障の病因に関する研究」(猪俣 孟)の援助を受けた。稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました九州大学医学部眼科学教室猪俣 孟教授、石橋達朗講師、九州大学医学部皮膚科学教室今山修平講師に深謝致します。

文 献

- 1) Roth M, Epstein DL: Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 89: 477—481, 1980.
- 2) Bartholomew RS: Lens displacement associated with pseudocapsular exfoliation. *Br J Ophthalmol* 54: 744—750, 1970.
- 3) Gradle HS, Sugar HS: Concerning the chamber angle. II. Exfoliation of the zonular lamella and glaucoma capsulare. *Am J Ophthalmol* 23: 982—997, 1940.
- 4) Gifford H Jr: A clinical and pathologic study of exfoliation of the lens capsule. *Am J Ophthalmol* 46: 508—524, 1958.
- 5) 布田龍佑, 古吉直彦: 水晶体囊縁内障眼における水晶体振盪(phakodonesis)について. *眼臨* 82: 1824—1827, 1988.
- 6) Dark AJ, Streeten BW, Cornwall CC: Pseudoexfoliative disease of the lens: A study in electron microscopy and histochemistry. *Br J Ophthalmol* 61: 462—472, 1977.
- 7) Skuta GL, Parrish RK II, Hodapp E, et al: Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 105: 632—634, 1987.
- 8) Raitta C, Setälä K: Intraocular lens implantation in exfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 64: 130—133, 1986.
- 9) 和佐野利記子, 猪俣 孟, 田原昭彦, 他: 落屑症候群(Exfoliation Syndrome)と緑内障の関係. *眼紀* 35: 2702—2707, 1984.
- 10) 布田龍佑, 清水 勉, 古賀市郎, 他: 水晶体偽落屑物質の出現をみた原発緑内障例の検討. *眼臨* 42: 377—381, 1988.
- 11) Chijiwa T, Araki H, Ishibashi T, et al: Degeneration of zonular fibrils in a case of exfoliation glaucoma. *Ophthalmologica* 199: 16—23, 1989.
- 12) 高 殿文, 久保田敏昭, 杉野敬子, 他: 中国医科大学第三付属病院眼科における緑内障の統計—九州大学眼科との比較—. *日眼会誌* 93: 458—465, 1989.
- 13) 猪俣 孟: 緑内障の基礎と臨床—隅角形成不全緑内障および落屑症候群にともなう緑内障を中心に—. *眼紀* 35: 2659—2668, 1984.
- 14) 猪俣 孟: 落屑症候群(Exfoliation syndrome). *日本の眼科* 52: 33—38, 1981.
- 15) Roh YB, Ishibashi T, Ito N, et al: Alteration of microfibrils in the conjunctiva of patients with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 105: 978—982, 1987.
- 16) Streeten BW, Bookman L, Ritch R, et al: Pseudoexfoliative fibrillopathy in the conjunctiva. A relation to elastic fibers and elastosis. *Ophthalmology* 94: 1439—1449, 1987.
- 17) Dvorak-Theobald G: Pseudo-exfoliation of the lens capsule: Relation to “true” exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticular. *Am J Ophthalmol* 37: 1—12, 1954.
- 18) Eagle RC, Font RL, Fine BS: The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 97: 510—515, 1979.
- 19) Ringvold A: Electron microscopy of the limbal conjunctiva in eyes with pseudoexfoliation syndrome (PE syndrome). *Virchows Arch bvt A*

- Path Anat 355: 275—283, 1972.
- 20) **Prince AM, Streeten BW, Ritch R, et al:** Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 105: 1076—1082, 1987.
 - 21) **Speakman JS, Ghosh M:** The Conjunctiva in senile lens exfoliation. Arch Ophthalmol 94: 1757—1759, 1976.
 - 22) **Ringvold A:** On the occurrence of pseudo-exfoliation material in extrabulbar tissue from patients with pseudo-exfoliation syndrome of the eye. Acta Ophthalmol 51: 411—418, 1973.
 - 23) **Harnisch JP:** Exfoliation material in different sections of the eye. Alb v Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 203: 181—190, 1977.
 - 24) **Seland JH:** The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol 184(Suppl): 28—34, 1988.
 - 25) **Dark AJ, Streeten BW:** Pseudoexfoliation Syndrome, Garner A, Klintworth GK (ed.): Pathology of Ocular Disease. New York, Marcel Dekker Inc, 1303—1320, 1982.
 - 26) **Davanger M:** On the ultrastructure and the formation of pseudo-exfoliation material. Acta Ophthalmol 58: 520—527, 1980.
 - 27) **Shirahama T, Cohen AS:** High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J Cell Biol 33: 679—708, 1967.
 - 28) **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. 日眼会誌 89: 838—849, 1985.
 - 29) **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.
 - 30) **Shimuzu T, Futa R:** The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 223: 77—82, 1985.
 - 31) **Braverman IM, Fonferko E:** Studies in cutaneous aging. 1. The elastic fiber network. J Invest Dermatol 78: 434—443, 1982.
 - 32) **梶川欽一郎:** 基底膜, 人体組織学. 結合組織・皮膚とその付属器. 東京, 朝倉書店, 51—55, 1984.
 - 33) **Inoue S, Leblond CP:** The microfibrils of connective tissue. I. Ultrastructure. Am J Anat 176: 121—138, 1986.
 - 34) **Sear CHJ, Grant ME, Jackson DS:** The nature of the microfibrillar glycoprotein of elastic fibers. A biosynthetic study. Biochem J 194: 587—598, 1981.
 - 35) **Fukuda Y, Ferrans UJ, Crystal RG:** Development of elastic fibers of nuchal ligament, aorta and lung of fetal and postnatal sheep. An ultrastructural and electron microscopic immunohistochemical study. Am J Anat 170: 597—629, 1984.
-