

偽落屑症候群の角膜内皮細胞所見

服 部 靖

三重大学医学部眼科学教室

要 約

スペキュラーマイクロスコープを用いて(偽落屑症候群)PE症候群の角膜内皮障害について検討した。PE症候群の患眼及びその他眼、正常者の内皮細胞をビデオカメラからフロッピーディスクに録画し、角膜内皮計測システムにより細胞密度、変動係数、六角形細胞出現頻度を計測した。PE症候群では、患眼及びその他眼においても細胞密度と六角形細胞出現頻度は正常者に比べ有意に減少しており、変動係数は増加する傾向にあった。PE症候群では、患眼のみならずその他眼においても、角膜内皮細胞に量的・形態的变化がみられ、慢性的な角膜内皮障害が加わっている可能性が示唆された。本症候群患者の眼内手術に際しては、スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の十分な検討が必要である。(日眼会誌 94: 957-963, 1990)

キーワード：偽落屑症候群、角膜内皮細胞、スペキュラーマイクロスコープ、画像解析

Corneal Endothelial Examination of Pseudoexfoliation Syndrome

Yasushi Hattori

Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine

Abstract

Specular microscopic observation of corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome was performed. The images of corneal endothelium were recorded by a video camera, traced and put into an image analyzer to obtain cell density, coefficient of variation in cell area (C.V.), and hexagonality. In both affected eyes and fellow eyes with pseudoexfoliation syndrome, cell density and hexagonality were significantly decreased and C.V. value had a tendency to be higher than normal subjects. Corneal endothelium was damaged morphologically and quantitatively not only in affected eyes but also in unaffected fellow eyes in case of pseudoexfoliation syndrome. The necessity to assess the corneal endothelium in the patients of pseudoexfoliation syndrome before intraocular surgery was emphasized. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 957-963, 1990)

Key words: Pseudoexfoliation syndrome, Corneal endothelium, Specular microscope, Image analysis

I 緒 言

偽落屑症候群(以下PE症候群)は高齢者に多くまた緑内障を併発する²⁾ことが多いため、レーザー治療や眼内手術等の処置を受ける機会が少なくなく、またそ

の予後を考慮する上でも角膜内皮所見は重要である。本研究については、Miyakeらの同様の報告²⁾があるが、年代別の検討がなされていない。そこで著者はスペキュラーマイクロスコープを用いてPE症候群の角膜内皮障害の有無について正常者と年代別に比較検討

別刷請求先：514 津市江戸橋2-174 三重大学医学部眼科学教室 服部 靖
(平成元年10月6日受付、平成2年2月14日改訂受理)

Reprint requests to: Yasushi Hattori, M.D. Department of Ophthalmology, Mie University School of Medicine.

2-174 Edobashi, Tsu 514, Japan

(Received October 6, 1989 and accepted in revised form February 14, 1990)

し、若干の知見を得たので報告する。

II 実験方法

観察対象

1) 正常者

眼科的、全身的に加齢以外に異常を認めず、コンタクトレンズ装用歴のない60歳から81歳までの者41名74眼。

2) PE 症候群の患眼

細隙灯顕微鏡で明らかに PE 物質が認められる60歳から85歳までの患者36名41眼（両眼性5名10眼、片眼性31名31眼）。このうち正常眼圧者12名16眼、初診時眼圧25mmHg 以上で、点眼やレーザー治療等の処置を受けていない者24名25眼であった。

3) 片眼性 PE 症候群の他眼

細隙灯顕微鏡で一見正常に見える（角膜が透明で、水晶体前面や虹彩上に PE 物質をみとめない）60歳から85歳までの患者52名52眼（表1）。

観察方法

対象例を0.4%Oxybuprocaine hydrochloride（ベノキシール®）で点眼麻酔し、角膜中央部の角膜内皮を

表1 観察対象

	Normal	PE syndrome	
		Affected eye	Fellow eye
Age	60-81	60-85	60-85
No. of eyes	74	41 elevated IOP 25 normal IOP 16	52

PE: pseudoexfoliation

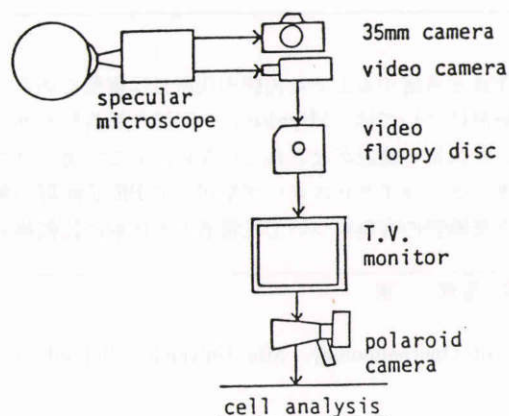


図1 観察方法

Konan clinical specular microscope に接続した NEC T122A CCD Camera にて撮影し、Fujix still video recorder R1000M を用いて Fujix video floppy に1眼につき25画面を録画した。角膜内皮細胞像を SONY model PVM 122J video monitor に再生し、ブラウン管中央部で鮮明に判別可能なそれぞれ異なる画面を Polaroid CRT camera M85D により1眼につき5枚撮影した。この過程での最終倍率は510倍であった。撮影された Polaroid film 上で明瞭に同定可能な1眼につき150個以上の角膜内皮細胞像を trace し、サンコンタクトレンズ社製角膜内皮細胞計測プログラムを用いて解析し、細胞密度 (cell density), 変動係数 (Coefficient of variation in cell area: C.V.), 六角細胞出現頻度 (hexagonality) を求めた (図1)。

III 結 果

正常者74眼、PE 症候群の患眼41眼、片眼性 PE 症候群の他眼52眼の角膜内皮細胞密度 (Y) をそれぞれの年齢 (X) 別にプロットした。正常者では $Y = 3522.07 - 11.84X$ ($p < 0.025$, $R = -0.27$), PE 症候群の患眼では $Y = 3508.40 - 16.80X$ ($p < 0.025$, $R = -0.34$), 片眼性 PE 症候群の他眼で $Y = 3557.47 - 16.43X$ ($p < 0.025$, $R = -0.33$) の回帰式が得られた。PE 症候群では患眼及び片眼性 PE 症候群の他眼ともに正常者に比較して角膜内皮細胞密度が小さい結果が得られた。

各年齢群別の角膜内皮細胞密度は60歳の群で正常者 2792.84 ± 259.33 cells/mm², PE 症候群の患眼 2445.76 ± 343.81 cells/mm², 片眼性 PE 症候群の他眼 2513.24 ± 290.70 cells/mm² で、患眼のうち正常眼圧群

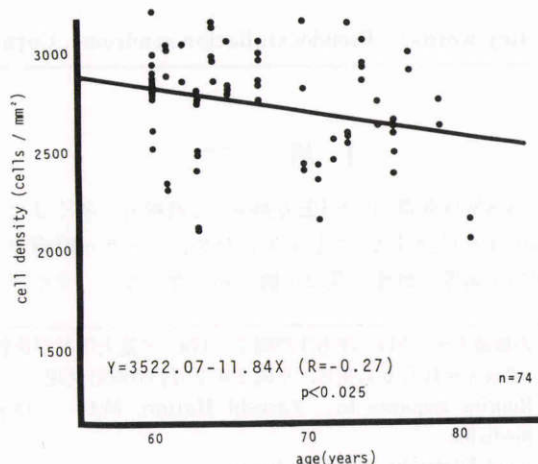


図2 正常者における角膜内皮細胞密度と年齢の関係

では $2516.00 \pm 246.79 \text{ cells/mm}^2$, 高眼圧群では $2422.54 \pm 367.24 \text{ cells/mm}^2$ であった。70歳以上の群では正常者 $2631.45 \pm 287.06 \text{ cells/mm}^2$, PE症候群の患眼 $2234.30 \pm 269.88 \text{ cells/mm}^2$ で, このうち正常眼圧群は $2201.91 \pm 312.57 \text{ cells/mm}^2$, 高眼圧群は $2264.92 \pm 234.59 \text{ cells/mm}^2$ であった。片眼性PE症候群の他眼は $2306.93 \pm 304.46 \text{ cells/mm}^2$ で, 60歳代, 70歳以上の群とともにPE症候群の患眼及びその他眼の角膜内皮細胞密度は正常者と比較して有意に減少していた($p < 0.025$, t検定)(図2, 3, 4)。しかし, PE症候群の患眼のうち正常眼圧群と高眼圧群の間に有意差は認め

ず, 患眼とその他眼の群の間にも有意差は認めなかった(図5)。

各年齢群別の変動係数は, 60歳代の群で正常者 27.24 ± 3.95 , PE症候群の患眼 28.23 ± 3.70 , 患眼のうち正常眼圧群は 27.41 ± 3.29 , 高眼圧群は 28.62 ± 3.40 で, 片眼性PE症候群の他眼は 28.94 ± 5.53 であった。70歳以上の群では正常者 30.31 ± 6.17 , PE症候群の患眼 32.31 ± 6.57 , このうち正常眼圧群は 32.05 ± 5.94 , 高眼圧群は 32.12 ± 7.06 であった。片眼性PE症候群の他眼は 33.58 ± 6.71 であった。60歳代ではPE症候群の患眼及びその他眼とともに正常者と比較して有意差は

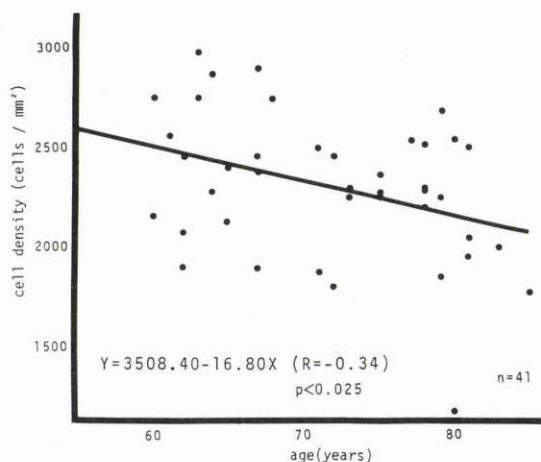


図3 PE症候群患眼における角膜内皮細胞密度と年齢の関係

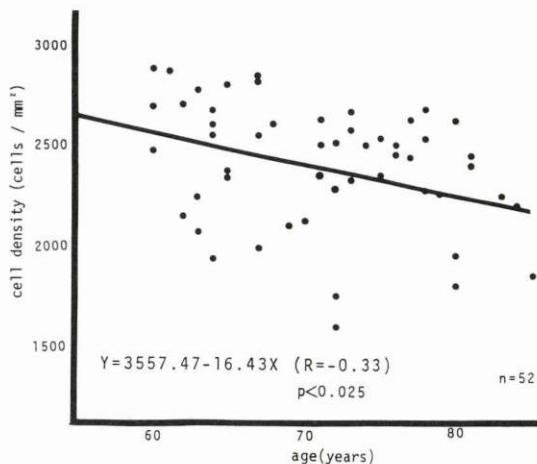


図4 片眼性PE症候群の他眼における角膜内皮細胞密度と年齢の関係

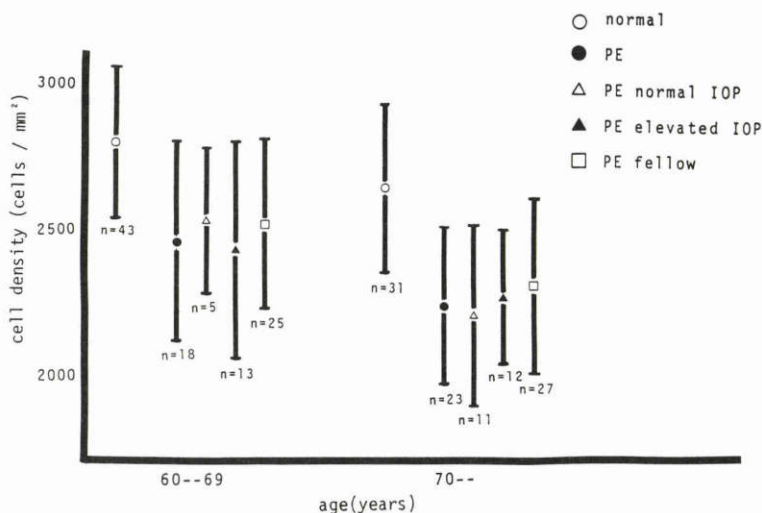


図5 年齢群別の角膜内皮細胞密度

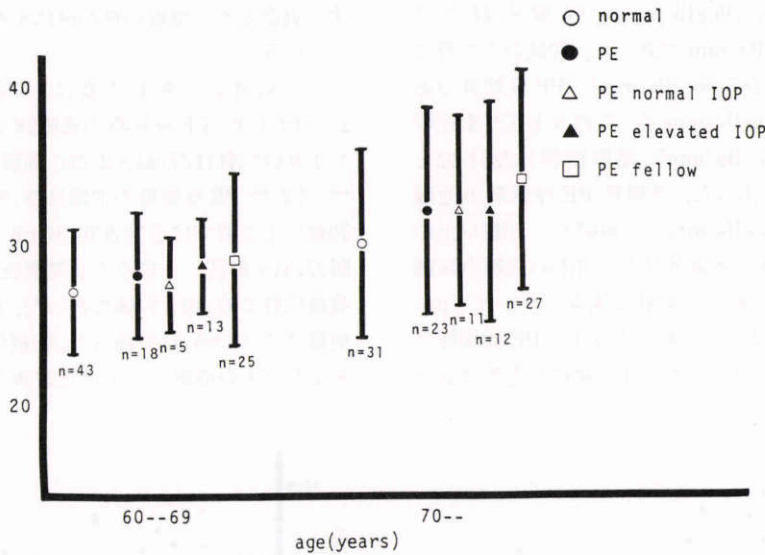


図6 年齢群別の変動係数

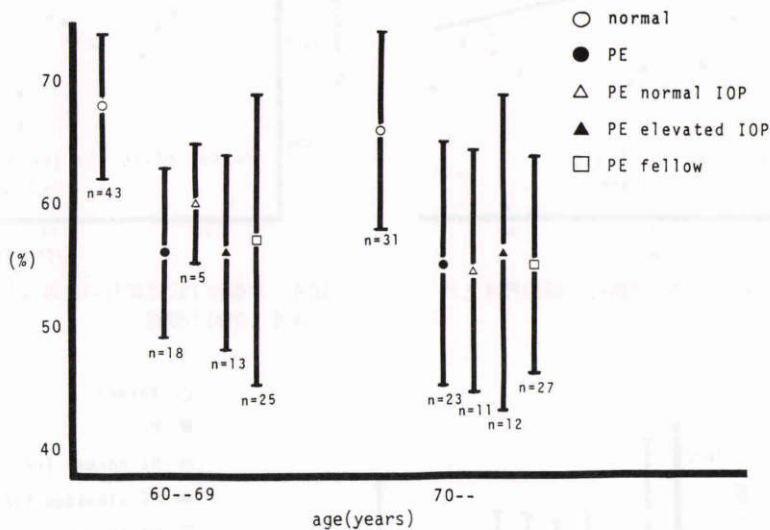


図7 年齢群別の六角形細胞出現頻度

認めなかったが大きくなる傾向にあった。また PE 症候群患眼の正常眼圧群と高眼圧群の間にも有意差は認めず、PE 症候群の患眼とその他眼の間にも有意差は認めなかった。70歳以上の群でも60歳代と同様の結果で有意差は認めなかったが、PE 症候群の患眼及びその他眼両者とも正常者より大きくなる傾向にあった(図6)。

各年齢群別の六角形細胞出現頻度については、60歳代で正常者 $67.64 \pm 5.87\%$ 、PE 症候群の患眼 $56.44 \pm$

7.49% 、このうち正常眼圧群 $59.80 \pm 5.26\%$ 、高眼圧群 $55.54 \pm 8.20\%$ であり、片眼性 PE 症候群の他眼 $56.77 \pm 11.52\%$ であった。70歳以上では正常者 $66.32 \pm 7.72\%$ 、PE 症候群の患眼 $54.92 \pm 10.93\%$ 、このうち正常眼圧群 $54.55 \pm 10.11\%$ 、高眼圧群 $56.42 \pm 13.15\%$ で、片眼性 PE 症候群の他眼は $55.28 \pm 9.29\%$ であった。60歳代、70歳以上のいずれの群においても PE 症候群の六角形細胞出現頻度は正常者と比較して有意に減少していた($p < 0.025$, t 検定)。しかし、PE 症候群患眼の

正常眼圧群と高眼圧群の間に有意差は認めずまた患眼とその他眼の間にも有意差は認めなかった(図7)。

IV 考 按

PE症候群は臨床的には、水晶体前面³⁾や虹彩瞳孔縁⁴⁾にPE物質が付着し、また前房隅角へ色素沈着することなどが知られており、その他にも多数の病理組織学的検索^{5)~14)}により、毛様帯、チン氏帯、角膜輪部、結膜、テノン囊、短後毛様動脈にも局在することが示されている。PE物質に関しては、今日まで種々の研究がなされてきたが一定しておらず、アミロイドと共通特性を有する物質とする意見や^{15)~17)}、glycosaminoglycansの代謝異常¹⁸⁾、基底膜由来⁶⁾¹²⁾などといわれているが、またその発生機序についても、今なお不明の点が多い。

また本症は高齢者に多く、また北欧諸国で高頻度にみられその他の国では比較的にまれな疾患とされてきたが、最近我が国でも高齢化社会に伴い高率にみられる¹⁾ことが報告されている。さらに本症が臨床的にしばしば緑内障を併発することは1925年のVogt¹⁹⁾の報告以来多数報告されており、一般に薬物治療に抵抗することが多くレーザー治療や手術的治療を必要とする症例も少なくなく、角膜内皮所見を考慮することは重要である。

今回の検討によりPE症候群では、臨床的に細隙灯顕微鏡でPE物質が認められる患眼のみならず、片眼性PE症候群の他眼においても角膜内皮細胞の量的形態的变化が認められる結果が得られた。そして、本症候群の細胞密度に関しては、年齢が進むにつれ患眼及びその他眼ともに正常者よりも早く減少する傾向にあった。

Mizunoらのcycloscopyにおける報告²⁰⁾によると、片眼性PE症候群の他眼にも77%の高頻度で毛様突起にPE物質がみられたとされており、今回の結果とあわせて潜在的に本症候群は両眼性である可能性も推定される。このことはPE物質が産生される過程においてすでにこの時点で角膜内皮に対する慢性的な影響が不可逆的に起こりつつあるのではないかと考えられる。

細胞密度、六角形細胞出現頻度はMiyakeらの報告²¹⁾と同様に正常者と比べて有意差が認められた。しかし、変動係数は増加する傾向がみられたものの有意差は認められなかった。これは角膜内皮細胞に全般に慢性的な刺激が加わることにより、内皮細胞欠損の、

時間経過が長くびまん性な修復の過程において、特定の細胞のみが拡大するのではなく、各細胞がそれぞれ同じ様に拡大するのではないかと考えられる。

本症の角膜内皮変化の原因は明らかではないが、過去の内外の前眼部蛍光撮影所見^{22)~25)}やフルオロフォトメリーの結果等²³⁾²⁶⁾²⁷⁾により房水性状の変化や血液房水柵の破綻の存在が示唆されており、このことも原因の一つではないかと考えられる。三木ら²²⁾はPE症候群の前眼部蛍光撮影で、患眼だけでなく臨床的にPE物質を認めない他眼においても虹彩血管、新生血管より蛍光漏出を認めたとし、基礎に血液房水柵の障害される状況を示唆しており、これはVannasらの報告²⁵⁾より多いとしている。その他Brooksら²⁴⁾、萱澤ら²⁶⁾、多田ら²⁷⁾も本症における血液房水柵の障害を報告しており、Brooksら²⁸⁾の正常な虹彩血管循環が角膜内皮細胞の維持に関与するという報告も今回の検討の結果の根拠となりうるであろう。

PE症候群患眼の眼圧差について正常眼圧群と高眼圧群の間で、細胞密度、変動係数、六角形細胞出現頻度の3つのパラメーターに関して有意差は認めなかった。Vannasら²⁹⁾は緑内障の程度や治療期間と内皮障害とは相関がなかったと述べており、Bigar³⁰⁾らもPOAGにおける細胞密度は慢性の眼圧上昇によく抵抗するとしている。Mortensen³¹⁾らの報告でも正常代謝された灌流液下での高眼圧は細胞密度に影響しないとし、内皮変化の原因は眼圧よりも2次的なmetabolic disturbanceとしている。多田ら²⁷⁾はPE症候群患眼の緑内障群と非緑内障群の間の血液房水柵の破綻の程度をフルオロフォトメリーで検討しているが、両者の間には統計学的に有意差は認めなかったとしている。今回の結果からも眼圧そのものの影響よりも、房水性状の変化により角膜内皮障害をきたしたのではないかと考えられる。

今回の検討でPE症候群の角膜内皮障害は、それ自体で内皮不全に陥る程重大なものではないが、手術に代表される外的ストレスに対して極めて弱い状態にあるということが出来る。細隙灯顕微鏡で明らかにPE物質が認められる患眼だけでなく、一見正常にみえる他眼においても術前のスペキュラーマイクロスコープによる十分な検討が必要と思われる。

V 結 語

1. 細隙灯顕微鏡で観察されるPE症候群の患眼及びその他眼、正常者の角膜内皮をスペキュラーマイク

ロスコープを用いて観察した。

2. PE 症候群では患眼のみならず、その他眼においても角膜内皮に量的、形態的变化がみられ、慢性的角膜内皮障害が加わっている可能性が示唆された。

3. PE 症候群患眼のうち高眼圧群と正常眼圧群の間には角膜内皮の有意な量的、形態的差異は認めなかった。

4. PE 症候群患者の眼内手術に際しては、術前のスベキュラーマイクロスコープによる角膜内皮の十分な検討が必要と思われる。

稿を終えるにあたりご校閲、ご指導下さいました宇治幸隆教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 布田龍佑, 清水 勉, 小島佑二郎, 他: Exfoliation syndrome の発生頻度. 臨眼 43: 164—168, 1989.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Ghosh M, Speakman JS: The iris in senile exfoliation of the lens. Can J Ophthalmol 9: 289—297, 1974.
- 5) Ghosh M, Speakman JS: The ciliary body in senile exfoliation of the lens. Can J Ophthalmol 8: 394—403, 1973.
- 6) 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.
- 7) Ringvold A: Ultrastructure of exfoliation material (Busacca deposits). Virchows Arch Abt A Path Anat 350: 94—104, 1970.
- 8) 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.
- 9) Ringvold A: On the occurrence of pseudoexfoliation material in extrabulber tissue from patients with pseudo-exfoliation syndrome of the eye. Acta Ophthalmol 51: 411—418, 1973.
- 10) Ashton N, Shakib M, Collyer R, et al: Electron microscopic study of pseudo-exfoliation of the lens capsule. Lens capsule and zonular fibers. Invest Ophthalmol Vis Sci 4: 141—153, 1955.
- 11) Speakman JS, Ghosh M: The conjunctiva in senile lens exfoliation. Arch Ophthalmol 94: 1757—1759, 1976.
- 12) Eagle RC, Font RL, Fine BS: The basement membrane exfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 97: 510—515, 1979.
- 13) 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. 日眼会誌 84: 1305—1318, 1980.
- 14) 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研究. 日眼会誌 89: 838—849, 1985.
- 15) Ringvold A, Husby G: Pseudoexfoliation material. An amyloid-like substance. Exp Eye Res 17: 289, 1973.
- 16) Ringvold A: A preliminary report of the amino acid composition of the pseudoexfoliation material (PE material). Exp Eye Res 15: 37—42, 1973.
- 17) Davanger M: Pseudo-exfoliation material. Electron microscopy after the application of lanthanum as tracer particles and ionic stain. Acta Ophthalmol 58: 512—519, 1980.
- 18) Baba H: Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 221: 106, 1983.
- 19) Vogt A: Ein neues spaltlampenbild des pupil-ledbietes. Hellblauer pupillensaumfilz mit hautchenbildung auf der linsenvorderkapsel. Klin Monatsbl Augenheilkd 75: 1—12, 1925.
- 20) Mizuno K, Muroi S: Cycloscopy of pseudoexfoliation. Am J Ophthalmol 87: 513—518, 1979.
- 21) Miyake K, Matsuda M, Inaba M: Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 108: 49—52, 1989.
- 22) 三木正毅, 林 倫子, 近藤武久, 他: Pseudoexfoliation syndrome の前眼部蛍光撮影所見. 眼紀 32: 1124—1129, 1981.
- 23) Brooks AMV, Gillies WE: Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. Br J Ophthalmol 67: 249—254, 1983.
- 24) Brooks AMV, Gillies WE: The development of microvascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. Ophthalmology 24: 1090—1097, 1987.
- 25) Vannas A: Fluorescein angiography of the vessels of the iris in pseudoexfoliation of the

- lens capsule, capsular glaucoma and some other forms of glaucoma. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 105: 9—75, 1969.
- 26) 萱澤文男, 三宅武子, 三宅謙作: 眼内手術適応決定時の指標としての血液房水柵機能. *眼臨* 81: 2066—2068, 1987.
- 27) 多田博行, 高橋直人, 木村保孝, 他: 偽落屑症候群での血液房水柵. *臨眼* 42: 698—699, 1988.
- 28) **Brooks AMV, Grant G, Robertson IF**, et al: Progressive corneal endothelial cell changes in anterior segment disease. *Aust NZJ Ophthalmol* 15: 71—78, 1989.
- 29) **Vannas A, Setälä K, Ruusuvaara P**: Endothelial cells in capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 55: 951—958, 1977.
- 30) **Bigar F**: Specular microscopy of the endothelium. *Dev. Ophthalmol* 6: 1—94, 1982.
- 31) **Mortensen A, Sperling S**: Human corneal endothelial cell density after an in vitro immitation of elevated intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 60: 475—479, 1982.
-