

## 人眼前房隅角の発達に関する研究

## —Schlemm 管の発達—

杉浦 寅男, 溝上 国義, 山本 節

神戸大学医学部眼科学教室

## 要 約

Schlemm 管の発達過程を, 胎生期および生後の正常人眼を用いて光学顕微鏡および電子顕微鏡的に検討した。胎生20週では Schlemm 管は未だ全周性には存在せず, 胎生26週では全周性に存在していたものの, 横断面方向では数個の管腔が癒合して形成されつつあった。Schlemm 管の位置は, 胎生週数とともに隅角底に対して相対的に前方に移っていたが, これは隅角底の後方への発達によると考えられた。管腔幅は胎生20週以降著明に増大していたが, 管腔の横断面における内皮細胞数は増加していないことから, 主に内皮細胞の短軸方向への延長によっておこると考えられた。胎生26週で既に内壁内皮細胞に巨大空胞および細孔が認められ, 房水排出が始まっていることが示唆されたが, 胎生週数とともにその頻度は増し, また基底板もより不連続となっていた。これらは, 房水産生の増加に対応した房水排出系の変化と考えられた。(日眼会誌 95: 650—656, 1991)

キーワード: Schlemm 管の発達, 胎生期人眼, 定量的検討

## The Development of the Schlemm's Canal in Human Eyes

Torao Sugiura, Kuniyoshi Mizokami and Misao Yamamoto

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University

## Abstract

The fetal development of Schlemm's canal of the human eye was investigated by light and electron microscopy. Schlemm's canal was not yet a circumferential structure at the 20th fetal week, and at the 26th fetal week the canal appeared to form by a process of confluence of the channels. As development proceeded, the canal positioned relatively anterior to the apex of the angle, as a result of posterior shift of the angle recess. The remarkable increase in the width of the canal during the fetal period was mainly achieved by the elongation of the endothelial cells, whereas the number of endothelial cells in meridional sections did not alter. From the 26th fetal week onward, the frequency of giant endothelial vacuoles and pores increased together with the discontinuity of the basal lamina, which corresponds with the increase of aqueous flow. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 650—656, 1991)

Key words: Development of Schlemm's canal, Human fetal eyes, Quantitative analysis

別刷請求先: 650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部眼科学教室 杉浦 寅男

(平成2年10月19日受付, 平成2年11月19日改訂受理)

Reprint requests to: Torao Sugiura, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kobe University.

7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

(Received October 19, 1990 and accepted in revised form November 19, 1990)

## I 緒 言

胎生期人眼における Schlemm 管の発生および発達の過程については不明の点が多い。胎生3月の終わり頃、Schlemm 管の発生をみる<sup>1)</sup>とされているものの確証に乏しく、また胎生後期以降の Schlemm 管の発達に伴う変化については、Wulle<sup>2)3)</sup>、Reme<sup>4)</sup>により報告されているが、いずれも定性的な記載にとどまる。Schlemm 管の発生、発達の過程および他の隅角組織との関係を詳細に解明することは、隅角部の発生異常との関連が知られる発育異常緑内障の病態を解明する上でも重要である。今回筆者らは、胎生期および生後の正常人眼を用いて、Schlemm 管の発達過程を光学顕微鏡的および電子顕微鏡的に観察し、さらに発達に伴う管腔の大きさ、他の隅角組織との関係、管壁内皮細胞の変化について定量的に検討したので、若干の考察を加え報告する。

## II 対象および方法

### 1. 対象

胎生20週、26週、32週、36週、40週、および2歳の人眼を各1例1眼ずつ用いた。胎生期の眼球は、出生して間もなく死亡した後に得られたもので、死因は胎生20週および26週の児では超未熟児による重症仮死、胎生32週、36週、および40週の児では呼吸不全であった。死後、眼球の固定までに要した時間は40週眼では不明であるが、他はすべて4時間以内に行なわれた。眼軸長は、胎生20週眼が8mm、26週眼が12mm、32週眼が16mm、36週眼が17.4mm、40週眼が18mmであり胎生週数に比して小眼球や明らかな形態異常は認めなかった。2歳の眼球は、網膜芽細胞腫のために摘出後、速やかに固定されたもので、腫瘍は後極部のみに局在しており、前眼部への浸潤や、眼圧上昇は認められなかった。眼球摘出はすべて家族の同意のもとに行なわれた。

### 2. 方法

各摘出眼球を4%グルタル・アルデハイド溶液(0.1M 磷酸緩衝液, pH7.2)で2時間前固定後、前房隅角部の組織を切り出し、1%オスミウム酸溶液(0.1M 磷酸緩衝液, pH7.2)で3時間後固定した。エタノール系列で脱水後、エポン包埋した。眼球の子午線方向に、厚さ1~2 $\mu$ mの切片を作製し、トルイジンブルー染色を行い光学顕微鏡的に観察した。また60~80nmの超薄切片を作製し、酢酸ウラン及びクエン酸鉛で二

重染色を行い、電子顕微鏡的に観察した。

更に光学顕微鏡写真および電子顕微鏡写真をもとに、Schlemm 管の各発達段階における差異を定量的に検討した。すなわち、Schlemm 管内腔の幅、Schlemm 管内腔幅の線維柱帯幅に対する割合、隅角底および Schwalbe 線との位置関係、Schlemm 管内壁および外壁を構成する内皮細胞数につき検討した。長さの計測は table digitizer を用いて行ない、5つ以上の切片での計測値の平均値±標準偏差を用いた。

## III 結 果

### 1. 光学顕微鏡的所見

胎生20週における前房隅角では、いわゆる櫛状靱帯を認め、隅角底は未発達であった。一部の切片には、隅角底より後方に Schlemm 管と考えられる管腔が認められたが(図1)、全周性には存在しなかった。胎生26週における前房隅角では、全周性に Schlemm 管が存在していたが、管腔の幅は成人の3分の1から4分の1程度で、内腔も狭小であった(図2)。また胎生26週では、切片によって、しばしば Schlemm 管は線維柱帯に隣接した数個の管腔として認められた(図3)。これらの管腔は、連続切片により連絡が確認された(図4)。胎生32週では Schlemm 管は全周性に存在し、ほとんどの切片において1つの管腔として認められた。胎生26週に比し管腔の幅の増大が認められた(図5)。胎生36週、40週では、胎生早期よりさらに管腔の幅が増大し、隅角底に対し Schlemm 管は相対的に前方に位置していた(図6)。

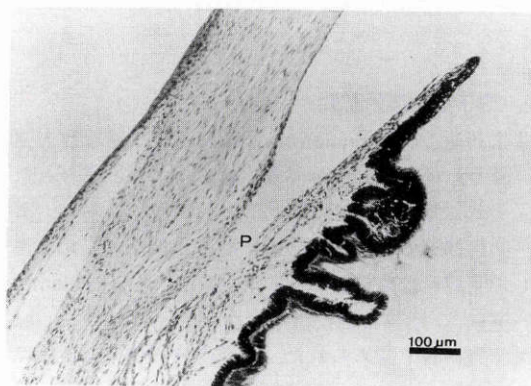


図1 胎生20週における前房隅角の光顕像。いわゆる櫛状靱帯を認め(P)、隅角底は未発達である。一部の切片には、隅角底より後方に Schlemm 管と考えられる管腔(\*)が認められる(HE染色,  $\times 40$ )。

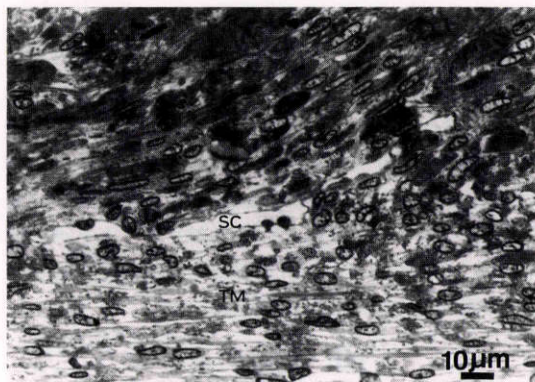


図2 胎生26週における Schlemm 管の光顕像。Schlemm 管(SC)は全周性に存在していたが、管腔の幅は成人の3分の1から4分の1程度で、内腔も狭小である(トルイジンブルー染色,  $\times 260$ )。TM: 線維柱帯。



図3 胎生26週における Schlemm 管の光顕像。胎生26週では、しばしば Schlemm 管(\*)は線維柱帯に隣接した数個の管腔として認められた(トルイジンブルー染色,  $\times 500$ )。

## 2. 電子顕微鏡的所見

胎生26週で既に Schlemm 管内壁内皮細胞に巨大空胞(図7)および約 $1\mu\text{m}$ の細孔(図8)が認められたが、それ以降の stage に比べると低頻度であった。また、胎生26週の内壁内皮細胞には基底板がほとんど連続して明瞭に認められた(図7)。胎生32週の Schlemm 管内壁には、内皮細胞の胞体内に pinocytotic vesicle、巨大空胞が多く認められた。内壁内皮細胞の基底板はより不明瞭となっていた(図9)。また、胎生26週以降のどの段階においても、管壁内皮細胞に活発な細胞分裂像は観察された限り認められなかった。

## 3. 定量的検討

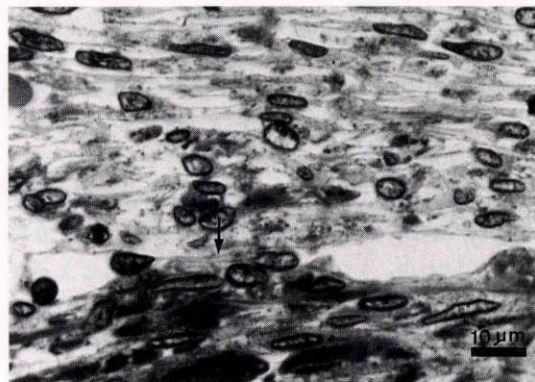


図4 図3の連続切片。これらの管腔は、連絡していることが確認される(矢印)(トルイジンブルー染色,  $\times 500$ )。

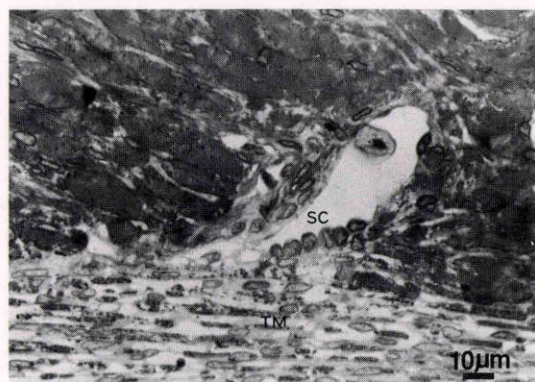


図5 胎生32週における Schlemm 管の光顕像。Schlemm 管(SC)はほとんどの切片において1つの管腔として認められる。胎生26週に比して管腔の幅の増大が認められる(トルイジンブルー染色,  $\times 260$ )。

### 1) Schlemm 管の幅の変化

Schlemm 管の幅が増大すると、房水排出に関与する有効面積が増大すると考えられる。Schlemm 管の幅は、胎生週数とともに増大を認めたが、胎生40週においても生後の大きさに達していなかった(図10)。

### 2) Schlemm 管幅の線維柱帯幅に対する割合の変化

成長に伴う眼球各部の大きさの変化を考慮し、Schlemm 管幅の線維柱帯幅に対する割合の変化を検討した。これは、房水排出能力を反映する1つの指標と考えられる。胎生週数とともに増加を認めたが、特に胎生20週から32週にかけて著明に増加していた(図11)。



図 6 胎生40週における前房隅角の光顕像。胎生早期よりも、隅角底に対し Schlemm 管 (SC) は相対的に前方に位置している (HE 染色,  $\times 46$ )。

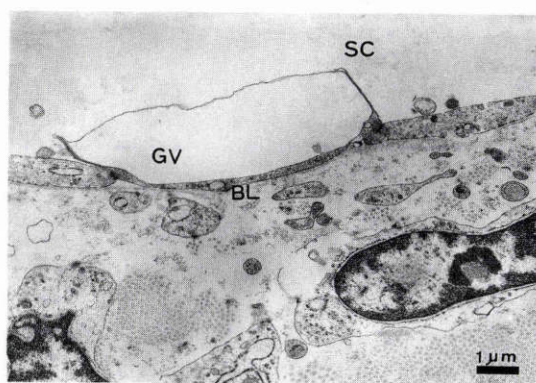


図 7 胎生26週における Schlemm 管内壁の電顕像。内皮細胞に巨大空腔 (GV) を認めたが、それ以降の stage に比べると低頻度であった。また基板 (BL) がほとんど連続して明瞭に認められた ( $\times 5,200$ )。SC : Schlemm 管内腔。

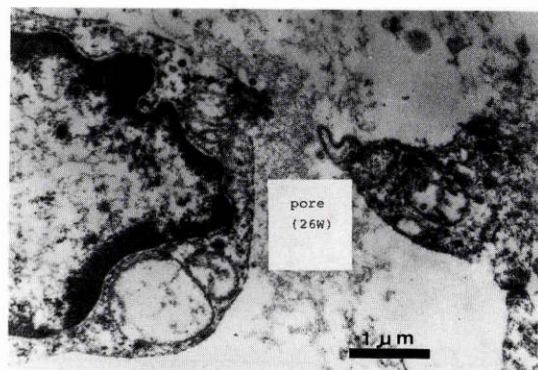


図 8 胎生26週における Schlemm 管内壁の電顕像。約  $1\mu\text{m}$  の細孔 (Pore) が認められた ( $\times 10,000$ )。

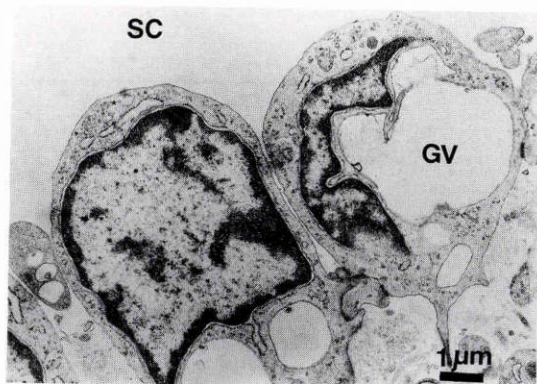


図 9 胎生32週の Schlemm 管内壁の電顕像。内皮細胞の胞体内に pinocytotic vesicle (\*), 巨大空腔 (GV) が多数認められた。内壁内皮細胞の基板はより不明瞭となっていた ( $\times 4,100$ )。SC : Schlemm 管内腔。

生20週, 26週では隅角底より後方, 32週以降は前方に位置しており, 胎生週数とともに次第に前方に位置していた (図12)。

#### 4) $Ls/Ls+La$ の変化

成長に伴う眼球各部の大きさの変化を考慮し, Schwalbe 線から Schlemm 管中央部までの距離 ( $Ls$ ) の, Schwalbe 線から隅角底までの距離 ( $Ls+La$ ) に対する割合を用いて Schlemm 管の相対的な位置の変化を評価した。この値が 1 以上の時は Schlemm 管中央部が隅角底より後方, 1 以下の時は前方に存在し, 値が小さいほど相対的に前方に位置することになる。 $Ls/Ls+La$  は, 胎生週数とともに次第に小さくなり, 胎生40週以降ほぼ一定となっていた (図13)。

#### 5) Schlemm 管壁内皮細胞数の変化

#### 3) 隅角底から Schlemm 管中央部までの距離 ( $La$ ) の変化

Schlemm 管と他の組織との位置関係を知る目的で, 隅角から Schlemm 管の中央部までの距離 ( $La$ ) を各発達段階において計測した。 $La$  は, 隅角底より後方に Schlemm 管が存在する場合, 負の値で表示した。胎

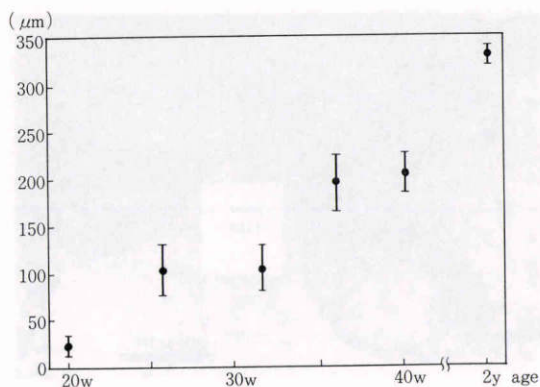


図10 Schlemm 管の幅の変化. Schlemm 管の幅は、胎生週数とともに増大を認めたが、胎生40週においても成人の値には達していない。(w=胎生週数, y=歳)

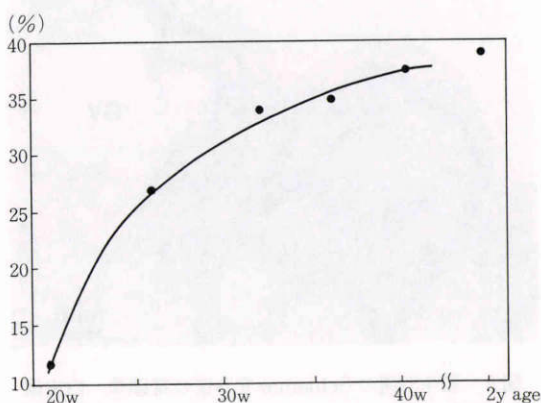


図11 Schlemm 管幅の線維柱帯幅に対する割合の変化.

胎生週数とともに増加を認めたが、特に胎生20週から32週にかけて著明に増加している。(w=胎生週数, y=歳)

図14に示すような電顕合成写真をもとに、Schlemm 管壁内皮細胞数の変化を検討した。胎生26週以降2歳に至るまで、子午線切片において内壁および外壁を構成する内皮細胞総数には、ほとんど変化が見られなかった(図15)。

#### IV 考 按

Schlemm 管は、胎生3月の後半頃に小さな静脈叢として初めて出現するとされている<sup>1)</sup>。しかしこの時期では、毛様体上皮細胞は分化しておらず、房水産生は極めて少ないと考えられること、また線維柱帯を形成

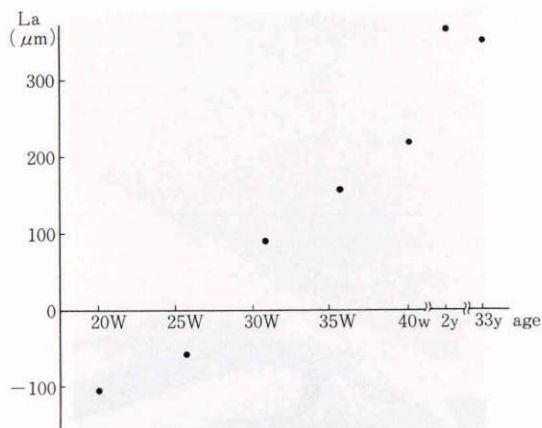


図12 隅角底から Schlemm 管中央部までの距離 (La) の変化. La は、隅角底より後方に Schlemm 管が存在する場合、負の値で表示した。胎生20週、26週では隅角底より後方、32週以降は前方に位置しており、胎生週数とともに次第に前方に位置している。(w=胎生週数, y=歳)

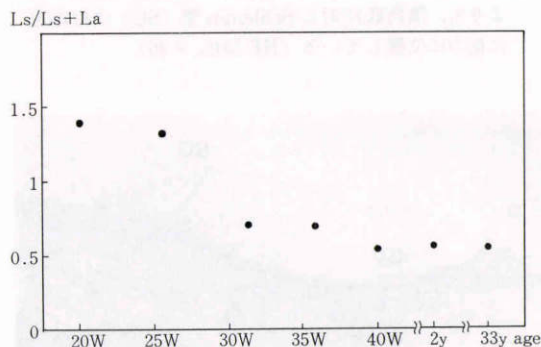


図13  $Ls/Ls+La$  の変化. Schwalbe 線から Schlemm 管中央部までの距離 (Ls) の、Schwalbe 線から隅角底までの距離 ( $Ls+La$ ) に対する割合を用いて Schlemm 管の相対的な位置の変化を評価した。この値が1以上の時は Schlemm 管中央部が隅角底より後方、1以下の時は前方に存在し、値が小さいほど相対的に前方に位置することになる。 $Ls/Ls+La$  は、胎生週数とともに次第に小さくなり、胎生40週以降はほぼ一定となっていた(w=胎生週数, y=歳)

しつつある部は致密で、線維柱間隙がほとんど存在しない<sup>3)</sup>ことから、この管腔は未だ房水排出にはほとんど関与していないと考えられる。

また、Wulle<sup>2)3)</sup>、Reme<sup>4)</sup>によって報告されたそれぞれ胎生4月の初め、および胎生15週における Schlemm 管では、いずれも管壁内皮細胞に巨大空腔や細孔を認めず、また外壁のみならず内壁の内皮細胞にも明瞭な

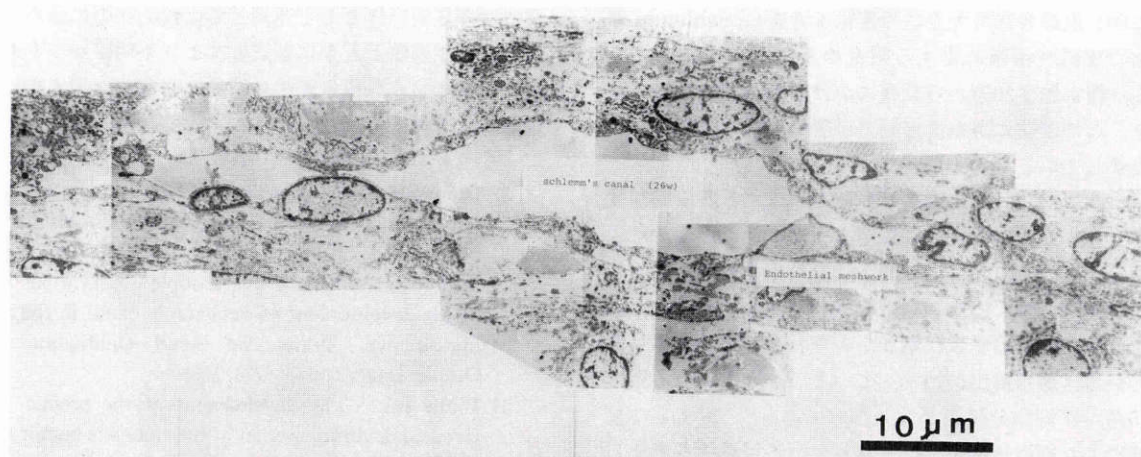


図14 胎生26週 Schlemm 管の電顕合成写真. 電顕合成写真をもとに Schlemm 管壁内皮細胞数の変化を検討した ( $\times 1,700$ ).

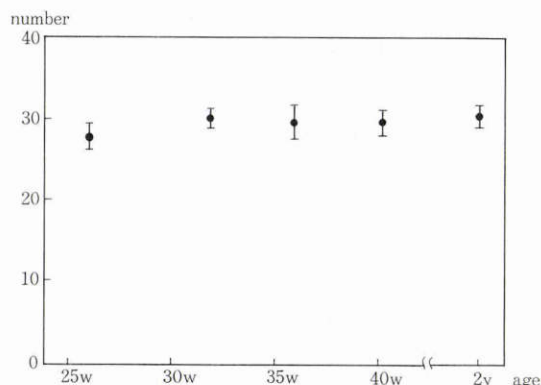


図15 Schlemm 管壁内皮細胞数の変化. 胎生26週以降2歳に至るまで, 子午線切片において内壁および外壁を構成する内皮細胞総数には, ほとんど変化が見られない. (w=胎生週数, y=歳)

る.

今回の検討で, 胎生20週では Schlemm 管は部分的にしか認めず, 全周性には完成していなかった. Smelser ら<sup>5)</sup>も, 胎生5月では, Schlemm 管は不明瞭であったとしている. Reme<sup>4)</sup>, Tawara ら<sup>6)</sup>は胎生24週で, 我々の検討では胎生26週で内皮細胞に巨大空胞を認め, 管腔も全周性に存在していたことから, 形態学的にある程度機能している Schlemm 管が認められるのは胎生6月頃であると考えられる. またこの時期に毛様突起が分化し, 房水循環が始まると考えられ<sup>2)</sup>, Schlemm 管が明らかになる時期とほぼ一致している.

胎生26週において Schlemm 管は子午線切片で2~3個の管腔として認められた. 管腔間の組織は厚い強膜側の組織であり, 成熟した Schlemm 管に見られる隔壁とは異なっていた. しかし, 連続切片によって癒合している部分も確認されたこと, 胎生32週ではほぼ1つの管腔として認められたことから, Schlemm 管は発生初期には数個の管腔として存在し, 次第に癒合して形成されることが示唆された. また, 成人の Schlemm 管に見られる隔壁は, 組織学的に強膜組織の膠原繊維であり, 管腔の虚脱を防ぐ働きを有しているが, その発生機序については知られていない. 上述のように Schlemm 管が数個の管腔原基の癒合によって形成されるとすれば, 隔壁は癒合の際に取り残された強膜の結合組織によって形成されることができ.

今回の検討で, 胎生20週以降, Schlemm 管の管腔幅は胎生週数とともに著明に増大していた. また, 成長

基底板を認める. 従って, 形態学的にこの時期も房水排出が始まる前の段階であると考えられる.

胎生4月頃までに認められるこれらの管腔は, Schlemm 管の原基であったとしても, 未だ Schlemm 管としての機能や構造を備えていない. さらに, Schlemm 管外壁に開口する集合管の管壁内皮細胞と Schlemm 管の外壁内皮細胞は同様の構造を示していることから, 両者は同じ原基から発生すると考えられ, この時期の未分化な管腔の一部は集合管をも形成すると考えられる. 従って, 厳密には Schlemm 管の内皮細胞の形態に分化しつつある管腔を認めた時点をもって Schlemm 管の発生と考える方が適切であると思われる.

に伴う眼球各部の大きさの変化を考慮し, Schlemm 管幅の線維柱帯幅に対する割合の変化を検討したところ, 特に胎生20週から32週にかけて著明に増加しており, この時期に房水排出能力が著明に増大することを反映していると考えられた。

これに対し, 内壁および外壁を構成する内皮細胞数は, 胎生26週以降, 2歳に至るまでほとんど変化を認めなかった。Reme<sup>4)</sup>の報告および今回の検討で, 胎生24~26週以降, 内皮細胞に細胞分裂像を認めていないことは, 内皮細胞数に増加がみられないことを裏付けている。房水排出が始まっていないと考えられる胎生15週では細胞分裂能が認められており<sup>4)</sup>, 房水との接触により細胞分裂能が抑制されている可能性も考えられる<sup>7)</sup>。

管壁内皮細胞が増加していないことより, 管腔幅の増大は, 主に内皮細胞の胞体径が短軸方向へ延長することにより起こっていると考えられた。また管腔幅は出生直前の胎生40週においても2歳の大きさには達していないことから, 生後もさらに発達が続くことが予想される。

Schlemm 管の中央部は, 胎生20週, 26週では隅角底より後方, 32週以降は前方に位置しており, 成長に伴う眼球各部の大きさの変化を考慮しても, 隅角底に対する Schlemm 管の相対的な位置は, 胎生週数とともに次第に前方に位置していた。これは, 今回の定量的検討の結果から, 隅角底が後方へ発達したことによると考えられた。

今回検討した胎生26週の Schlemm 管内壁内皮細胞には既に巨大空胞および約1 $\mu$ m の細孔が認められたが, それ以降に比べ低頻度であった。これらの構造が認められたことは, 胎生26週において既に房水流出が始まっていることを示唆する<sup>8)</sup>。また, 眼球摘出時の眼圧と巨大空胞の出現頻度は, 一定範囲の眼圧下では相関することが知られており<sup>9)~11)</sup>, 出現頻度の差は眼球摘出時の眼圧の違いによる可能性もあるが, 摘出時の条件はほぼ同じであったことから, 胎生26週では後の発達段階に比べて房水排出機能がまだ活発でないため頻度が少なかったと考えられる。また, 成熟した Schlemm 管では, 内壁内皮細胞には基板構造が不明瞭で, 連続して認められないが, 今回検討した胎生26

週では基板はほとんど連続して比較的明瞭に認められた。胎生週数とともに基板はより不明瞭かつ不連続となっており, 房水産生の増加に対応した房水排出系の変化と考えられた。

#### 文 献

- 1) Duke-Elder S: Mesodermal Structures: System of Ophthalmology Vol 3. Part 1 Embryology, London, Henry Kimpton, 157—179, 1963.
- 2) Wulle KG: Electron microscopic observations of the development of Schlemm's canal in the human eye. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 72: 765—773, 1968.
- 3) Wulle KG: The development of the productive and draining system of the aqueous humor in the human eye. Adv Ophthalmol 26: 296—355, 1972.
- 4) Reme Ch, d'Epinay SL: Periods of development of the normal human chamber angle. Doc Ophthalmol 51: 241—268, 1981.
- 5) Smelser GK, Ozanics V: The development of the trabecular meshwork in primate eyes. Am J Ophthalmol 71: 366—385, 1971.
- 6) Tawara A, Inomata H: Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. Am J Ophthalmol 92: 508—525, 1981.
- 7) Reme Ch, Witmer R: Experimental iris suture observed by electron microscope. Graefes Arch Ophthalmol 188: 109—116, 1973.
- 8) Inomata H, Bill A, Smelser GK: Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). Am J Ophthalmol 73: 760—789, 1972.
- 9) Grierson I, Lee WR: Pressure-induced changes in the ultrastructure of the endothelium lining Schlemm's canal. Am J Ophthalmol 80: 863—884, 1975.
- 10) Grierson I, Lee WR: Light microscopic quantitation of the endothelial vacuoles in Schlemm's canal. Am J Ophthalmol 84: 234—246, 1977.
- 11) Grierson I, Lee WR: Pressure effects on flow channels in the lining endothelium of Schlemm's canal. Acta Ophthalmol 56: 935—952, 1978.