

第 98 回 日本眼科学会総会 特別講演 II

小眼球症とその発生病理学的分類

馬 嶋 昭 生

名古屋市立大学医学部眼科学教室

共同研究者

白井正一郎, 佐野 雅洋, 池田 晃三, 朱雀五十四, 尾関 年則, 宇野 真, 水野 晋一
(名古屋市立大学医学部眼科学教室)

山田 和順, 平林 義章 (名古屋市立大学医学部第二解剖学教室)

橋本 勝, 竹内 廣, 湯口 修次, 小林 久生, 小野田和成, 大鹿 智, 鈴木 敬

鈴村 好人, 二村 健一, 長坂 誠, 森 宏明 (元名古屋市立大学医学部眼科学教室)

要 約

先天性小眼球症は日常の臨床でしばしば遭遇する異常である。しかし、小眼球の定義が確立していないので、成人では眼軸長が男子 20.4 mm, 女子 20.1 mm 以下, 14 歳以下ではその年齢の平均眼軸長の $\sqrt[3]{2/3}$ 以下とした。実験的にも、遺伝性小眼球は広く研究の対象とされ、妊娠母獣に与えられた環境要因によっても高頻度に発生する。臨床的および実験的小眼球いずれも、程度の差異が大きく、他の眼異常を伴うことが多く、全身的先天異常の一つの症状としてみられる頻度も高い。筆者は、30 年以上に及ぶ臨床的、実験的研究の結果から、1984 年に発生原因とその機序によって多様な症状を示す小眼球症の発生学的分類を試みたが、本論文ではさらに新しい知見、神経堤細胞との関連、グリコサミノグリカン分子種の組

織化学的検索などの結果、最終的に、小眼球症を発生病理学的見地から、眼胞発育障害、眼杯形成障害、水晶体起因性、硝子体起因性、胎生裂閉鎖不全、眼球壁発育障害に分類した。小眼球を発生する環境要因では、従来からよく知られた放射線などは現在ではほとんどなく、女性の飲酒人口、飲酒量の増加から、小眼球が診断の重要な症状である胎児性アルコール症候群など新しい要因が注目されるようになっている。(日眼会誌 98: 1180-1200, 1994)

キーワード: 先天性小眼球症, 小眼球症の定義, 発生病理学的分類, 神経堤細胞, グリコサミノグリカン分子種

Microphthalmos and its Pathogenic Classification

Akio Majima

Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

Abstract

Congenital microphthalmos is a common malformation encountered clinically. Microphthalmos in adults is here defined as eyes whose axial length is below 20.4 mm in males and 20.1 mm in females; in under 14-year-old children, it is eyes at least $\sqrt[3]{2/3}$ below the mean for age-similar controls. Experimental animals with hereditary microphthalmos

have been widely investigated, and many environmental factors given to pregnant animals frequently induce microphthalmos. In both clinical and experimental microphthalmos, there are conspicuous variations in size, and various kinds of ocular and systemic complications. Recently, fetal alcohol syndrome produced by alcohol intake during preg-

別刷請求先: 467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 名古屋市立大学医学部眼科学教室 馬嶋 昭生
(平成 6 年 9 月 22 日受付, 平成 6 年 10 月 17 日受理)

Reprint requests to: Akio Majima M.D. Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School.
1-Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aich-ken 467, Japan

(Received September 22, 1994 and accepted October 17, 1994)

nancy has been reported. In this syndrome, microphthalmos is one of the important symptoms. Experimentally, microphthalmos also developed at a high incidence among mouse fetuses whose mothers were given ethanol during pregnancy. The present investigator established a preliminary etiological classification of microphthalmos in 1984. In this paper summing up newly obtained results, the relationship to neural crest cells and histochemical changes of glycosaminoglycan molecular species, the author presents a final pathogenic classification of microphthalmos, which consists of developmental

disturbance of the optic vesicle, malformation of the optic cup, mesenchymal dysgenesis of the anterior ocular segment, maldevelopment of the lens, maldevelopment of the vitreous, faulty closure of the embryonic fissure and developmental disturbance of the wall of eyeball. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1180-1200, 1994)

Key words: Congenital microphthalmos, Definition of microphthalmos, Pathogenic classification, Neural crest cell, Glycosaminoglycan molecular species

I 緒 言

小眼球症は日常の臨床でしばしば遭遇する疾患で、染色体異常を含む遺伝要因や妊娠母体が受ける環境要因などによって起こる先天性と、出生後の外傷や炎症などによる後天性があるが、本論文では、先天性のみを対象とする。

実験的眼先天異常の研究の歴史は古く、1880年のDeutschmann¹⁾による家兎の遺伝性眼異常の研究に始まるといわれ、その後も医学の各分野において続けられてきた。一方、環境要因ではX線が早くから注目され、1916年にPagenstecher²⁾が最初に報告した。筆者は1957年から眼先天異常の実験的研究を始めたが、X線を用いた当初の実験³⁾⁻⁵⁾から小眼球的の発生が多いのに着目したことで、筆者⁶⁾の報告に中島から与えられた有益な示唆が小眼球症に対する興味を深める結果になった。その後、実験的研究を続けるとともに、臨床的にも多くの小眼球に遭遇し、その程度の差異が大きいこと、他の眼合併症を伴う例が多いこと、全身的先天異常の合併との関連が強いことなどを経験してきた。本論文では、さらに小眼球症を、神経堤細胞との関連や組織化学的研究の結果を取り入れ、その多様な成立機序を整理し、発生病理学的に分類することを試みた。

小眼球症の分類は、Duke-Elder⁷⁾、Sorsby⁸⁾のものがよく知られている。我が国では、1939年の窪田⁹⁾の分類が最初とされているが、廣瀬¹⁰⁾の分類がより一般的であるといえよう。しかし、これらは臨床所見を分類の主な根拠としており、一部の重複や脱落があると考えられる。筆者¹¹⁾は、すでに簡単な発生学的分類を発表したが、さらに上記の新しい知見を加えて完成させた発生病理学的分類を最終的なものとした。

II 眼および小眼球症の用語と定義

1. 小眼球症および関連事項の用語

欧文では、microphthalmos, microphthalmia, microphthalmusがあり、最初の二つは同意語で「小さい眼」、最後のmicrophthalmusはギリシャ語の形容詞に名詞の

意味を持たせたもので¹²⁾、「小さい眼」と「小さい眼を持った人」の両方の意味がある。本論文では小眼球症と小眼球の二つの用語を使うが、特殊な場合を除き、前者はmicrophthalmusと同意語および小眼球を一つの疾患として扱った場合、後者は症状としての小さい眼と理解していただきたい。いずれにしても、小眼球症はclinical entityであり、発生原因、臨床所見、病理所見の多様性から、「小眼球症候群」というのが適切ではないかと考える。

2. 小眼球症と“眼”

小眼球症には臨床的無眼球症、極度小眼球症という重症のものから僅かに眼球が小さい軽度のものまで様々な程度がある。小眼球microphthalmos (またはmicrophthalmia)は、Dorland's Medical Dictionary¹³⁾には「眼の大きさが中等度あるいは強度に小さくなるという发育異常。角膜と水晶体の混濁、網膜と脈絡膜の癒痕その他多くの異常がみられることが多い」、Stedman's Medical Dictionary¹⁴⁾には「Nanophthalmosと同意語。片眼あるいは両眼が異常に小さい状態」としか記載されていない。

そこで、“眼”とは何かにまで戻って考えると、これも前記の二つの辞書には“organ of vision”, Dictionary of Eye Terminology¹⁵⁾には“sense organ for sight”としか書かれていないが、Barber¹⁶⁾の成書Embryology of the Human Eyeには「一般的な意味は物を見る器官であるが、厳密には神経外胚葉由来の神経要素である」とあり、眼先天異常のバイブルの一つともいべきMann¹⁷⁾の成書Developmental Abnormalities of the Eyeには「発生学者にとっては、神経外胚葉由来の網膜・色素上皮・視神経線維を意味し、解剖学者にとってはこれらと関連して发育する中胚葉性の要素、すなわち脈絡膜・強膜・神経鞘・血管も含まれている」と記載されている。この中胚葉性ということは、後述するように現在の知識では問題があるが、本論文でも発生学の立場から、外胚葉由来の要素があれば“眼”として扱うことにする。

3. 小眼球症の定義

上記二つの、内外で最も広く使われている医学辞典にも診断基準になるような小眼球症の定義は見当たらないが、Duke-Elder⁷⁾は真性小眼球pure microphthalmosを

nanophthalmos と名づけ、これのみ眼球の容積が正常の 2/3 以下と記載している。そこで小眼球の一つの定義を、正常の容積の 2/3 以下とすると、眼球を単純な球として考えた場合の眼軸長は、正常の $\sqrt[3]{2/3}$ 、すなわち約 0.87 倍になる。一方、Weiss ら¹⁸⁾は統計学的に計算し、10 歳以下では眼軸長がそれぞれの年齢の正常眼球の平均値より標準偏差の 2 倍短い眼、それ以上の年長者では 20.9 mm を小眼球の基準の最高値としている。そこで筆者は、成人で屈折が +2 D から -3 D の男性 101 眼、女性 135 眼の眼軸長を Sonomed 社の超音波眼軸長測定装置 A-2000 (10MHz) で測定したところ、男性は 22.02 ~ 25.50 mm (平均 23.48 ± 0.84 mm)、女性は 21.80 ~ 24.89 mm (平均 23.06 ± 0.75 mm) になった。これら平均値の $\sqrt[3]{2/3}$ は、男性では 20.42 mm、女性では 20.06 mm になり、平均値より標準偏差の 2 倍だけ短い眼軸長は、それぞれ 21.80 mm、21.56 mm で 20.9 mm より長い結果になった。このように、 $\sqrt[3]{2/3}$ の方が短いので、少しでも厳しい基準という意味で、筆者の測定法ではこれらの値を小眼球症の診断の基準として採用することにした。すなわち、「成人では、機能的または器質的異常により眼軸長が男性は 20.4 mm、女性は 20.1 mm 以下」を小眼球の定義とした。

次に、年齢による補正は以下のようにして行った。Larsen¹⁹⁾、神野²⁰⁾が出生後から成人と同じになる 13~14 歳までの男女の眼軸長の発育を超音波装置で測定した値を比較すると、測定器具によりわずかな差はあるが、13~14 歳の値に比べ、出生時、2 歳、6~7 歳の眼軸長はいずれの報告でも、男女とも 0.72~0.73 倍、0.88~0.89 倍、0.94~0.95 倍と近似した値を示している(表 1)。これらの結果を参考にして、筆者の測定した成人の眼軸長から、出生時、2 歳、7 歳の正常値と、その $\sqrt[3]{2/3}$ の値、すなわち小眼球の眼軸長を男女別に算出した(表 2)。以後、この値を小眼球の診断基準としたが、これらはあくまで我々の測定法での基準であり、原則的には左右差を重視し、小眼球の診断が難しい場合にのみ用いることにした。

表 1 Larsen¹⁹⁾と神野²⁰⁾の年齢別眼軸長 [mm]

	出生後	2 歳	6~7 歳	13~14 歳
Larsen				
(男)	16.80 (0.72)	20.61 (0.89)	21.85 (0.94)	23.15 (1)
(女)	16.40 (0.72)	20.15 (0.89)	21.24 (0.94)	22.66 (1)
神野				
(男)	18.01 (0.73)	21.82 (0.88)	23.35 (0.94)	24.72 (1)
(女)	17.32 (0.72)	21.25 (0.88)	22.81 (0.95)	24.07 (1)

括弧内は、13~14 歳に対する倍率

表 2 筆者の年齢別正常および小眼球の眼軸長 [mm]

	出生後	2 歳	6~7 歳	13~14 歳
正常				
(男)	16.85	20.60	22.00	23.40
(女)	16.60	20.29	21.68	23.06
小眼球				
(男)	14.70	17.97	19.19	20.42
(女)	14.44	17.65	18.86	20.06

III 実験的小眼球症

1. 催奇形因子と小眼球

実験動物では、妊娠マウスに種々の外的因子を特定の時期に与えて胎芽や胎仔に発生させた小眼球^{2)~5)21)~36)}と遺伝的小眼球マウス^{37)~40)}の眼球を種々の時期に観察した。

外的因子投与に使用したマウスは、C3H, ddN, Jcl:ICR, C57BL/6 NJcl などの近交系やクローズドコロニー (closed colony) である。投与因子は、X 線^{2)~5)}、fluorescein-Na²¹⁾、cyclophosphamide²²⁾、X 線と超音波の併用^{23)~27)}、prostaglandin F_{2α}、actinomycin D、tripan blue、ochratoxin A^{29)~34)}、diphenylhydantoin³⁵⁾、ethanol³⁶⁾などである。投与時期は実験によって異なるが、胎生 7, 8, 9, 10 および 11 日、観察時期も目的により胎生 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18 日、生後 2 および 4 週、観察方法は実体顕微鏡、光学顕微鏡、一部走査電子顕微鏡および透過電子顕微鏡を使用した。

まず、外的因子で発生したマウスの小眼球を、胎生 7 日に母獣を処理し同 18 日に外形観察したものを代表例として示す(図 1)。この結果からわかるように、作用因子によって発生率に大きな差異があること (作用因子特異性 agents specificity) と、作用因子投与量の増加による発生率の上昇 (用量・反応関係 dose-response relationship) がみられるのは、先天異常の一般的法則がそのまま当てはまる。

2. 実験的胎児性アルコール症候群

Ethanol 投与による小眼球症は、放射線などに比べて

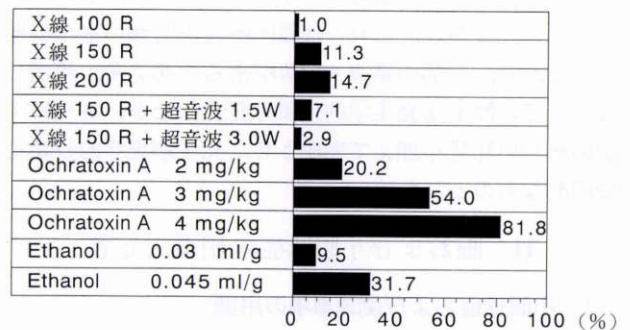


図 1 妊娠 7 日のマウスを各種の環境要因(外的要因)で処理して、胎生 18 日胎仔の外形観察での小眼球の発生率。

表3 胎児性アルコール症候群 fetal alcohol syndrome の診断基準

妊娠中の母親の飲酒を確認の上、以下の項目が存在	
1.	出生前および/あるいは出生後の成長遅滞(妊娠期間を補正して、体重、身長および/あるいは頭囲が10パーセントイル未満)
2.	中枢神経系の障害(神経学的異常の兆候、精神発達遅滞、あるいは知能障害)
3.	特有な顔面異形(次の3徴候のうち、少なくとも2徴候を有する)
a.	小頭症(3パーセントイル未満の頭囲)
b.	小眼球および/あるいは瞼裂狭小
c.	人中形成不全、薄い上口唇、および平坦な上顎

Fetal Alcohol Study Group of the Research Society on Alcoholism, 1980

表4 Ethanol 投与の外表面奇形

投与時期	妊娠7日		妊娠9日		対照		
	胎生16日	胎生18日	胎生16日	胎生18日			
投与量(ml/g)	0.03	0.045	0.03	0.045	0.03	0.045	
胎仔死亡率(%)	11.6	9.0	6.3	38.8	10.1	38.9	10.5
観察胎仔数	76	81	74	41	80	55	77
外表奇形胎仔	8	20	12	21	4	10	2
小眼球	3	15	7	13	1	1	0
虹彩欠損	6	13	5	13	1	4	2
顔面形成不全	5	9	2	4	5	2	0
外脳症	1	3	1	1	0	0	0
その他	3	9	2	11	0	2	0

表5 Ethanol 投与組織学的眼形成異常

投与時期	妊娠7日		妊娠9日		対照		
	胎生16日	胎生18日	胎生16日	胎生18日			
投与量(ml/g)	0.03	0.045	0.03	0.045	0.03	0.045	
観察胎仔数	52	70	74	41	80	55	11
無眼球	3	3	1	6	1	0	0
小眼球	2	13	5	17	1	9	0
胎生裂閉鎖不全	7	24	9	18	1	8	3
無水晶体眼	2	11	4	9	0	1	0
水晶体胞分離不全	6	14	8	17	3	4	3
前房隅角形成異常	10	16	11	20	6	20	7
硝子体形成異常	32	43	14	30	14	35	7
視神経形成異常	0	10	0	6	2	4	0

まだ余り知られていないが、近年話題になっている胎児性アルコール症候群(fetal alcohol syndrome)^{41)~43)}の診断基準(表3)⁴⁴⁾では、「小眼球あるいは瞼裂狭小」が重要な項目の一つに入っており、その実験モデルとして研究するのに役立つ。筆者ら³⁶⁾は、すでに妊娠7日のC57BL/6NJclマウスの腹腔内に25% ethanol 0.03 ml/gまたは0.045 ml/gを2回に分けて注射し、胎生16日の胎仔を観察した結果を報告したが、本論文では、その後さらに、同様の方法で、妊娠7日に投与し胎生18日に観察および妊娠9日に投与し胎生16日に観察する実験を

追加したのでまとめて示す(表4, 5)。これらの結果から、外表奇形では、有意差をもって小眼球が0.045 ml/g投与群に多く(カイ2乗検定)、前記の用量・反応関係が明らかであった。小眼球、外脳症、顔面形成不全などの重症奇形は対照群(無処理)にはなかった。組織学的観察では、小眼球、胎生裂閉鎖不全、無水晶体眼、水晶体胞分離不全、前房隅角形成異常、硝子体形成異常、視神経形成異常などがみられた。小眼球は、眼原基の痕跡のみのものから対照群のC57BL/6NJclマウスの各胎齢の平均的な大きさよりも明らかに小さいものまでとした。無水晶体眼は、連続切片で水晶体組織が検出されないもので、すべて小眼球であり、胎生裂閉鎖不全によって発生したものであった。外表観察で虹彩欠損がみられた胎仔は、全例組織学的に胎生裂閉鎖不全が確認された。妊娠9日投与群では、異常の頻度は減少しているものの、なお小眼球は発生した。

IV 小眼球症の発生原因の多様性

以下、小眼球症の発生を原因的に大別して述べる。

1. 無眼球症と極度小眼球症

最も強度な眼先天異常は無眼球症 anophthalmia で、Mann¹⁷⁾は、眼小窩も形成されない原発性無眼球 primary anophthalmia、前脳全体の発育抑制や異常で眼が欠如する続発性無眼球 secondary anophthalmia、眼胞の発生後に何らかの理由で変性して完全に消失した変性無眼球 degenerative or consecutive anophthalmia に分類している。原発性無眼球は、本論文の対象ではないが、続発および変性無眼球で生後に外胚葉性の組織が少量でも眼窩内に残っておれば、正確には極度小眼球症 extreme microphthalmos ということになり、最も重篤な小眼球である。しかし、視診のみでこれらを鑑別することは困難であるので、無眼球と思われる症例は臨床的無眼球症 clinical anophthalmia (図2)と診断される。確実な診断は、病理組織学的検索によらねばならないが、現在では超音波検査、CTなどで眼窩内の組織が鑑別できることがある。

2. 眼杯形成障害

眼胞が陥凹して眼杯を形成する時の部分的あるいは完全な障害により形成される先天異常は、先天性嚢胞眼 congenital cystic eyeball である。非常に稀な異常で、眼胞前方の将来網膜になる部分(眼杯内板になる部分)が内方に凹んで、色素上皮になる後方の部分(眼杯外板になる部分)に密着するのが障害され、この間に空隙を生じて嚢胞として残ったものである(図3)。嚢胞が小さく臨床的無眼球の状態のことも、嚢胞が正常の眼球よりも大きいこともあって、後者では青色の薄い壁をもった嚢胞が特に上眼瞼を膨隆させ、これが後に述べる胎生裂閉鎖不全で起きる眼窩眼瞼嚢胞との鑑別点になる。

3. 前眼部間葉異発生

1) 神経堤細胞

前眼部間葉異発生 mesenchymal dysgenesis of the anterior ocular segment⁴⁵⁾には、先天緑内障から、後部胎生環 posterior embryotoxon, 強角膜症 sclerocornea, Axenfeld-Rieger 症候群, Peters 奇形などが含まれる。これらの異常は神経堤細胞 neural crest cell の遊走不全に起因するものである。神経堤細胞は、現在ですでによく知られているが、簡単に説明すると、中胚葉組織による生化学的・力学的刺激によって外側神経板の中に「ひだ」が出来、これが拳上し融合すると神経板の側方縁の細胞が隣接部から分散し始める。この細胞集団が神経堤と呼ばれるもので活発な遊走と移動をする(図4)。神経管が閉じ、受精後25日に眼胞が発生すると、その周囲の神経堤細胞が遊走し始め、第1波として角膜内皮、第2波として角膜実質、第3波として瞳孔膜と虹彩実質を形成し、さらにおどろ膜のメラニン細胞、隅角線維柱帯、強膜などを形成する(図5)。結局、神経外胚葉由来の網膜と虹彩色素上皮、表面外胚葉由来の角膜上皮や水晶体など、中胚葉由来の外眼筋線維と血管内皮細胞以外はすべて神経堤細胞により形成されることになり、眼杯前縁部の神経堤細胞が中胚葉由来の組織との相互作用(組織相互作用 tissue interactions)により分化・発育して、瞳孔膜・虹彩実質・隅角線維柱帯などを形成し、前眼部が三次元的に増大して前房が発生することになる。

神経堤細胞は、さらに第5・7・9および10脳神経神経節細胞、交感および副交感神経節細胞、脊髄神経節細胞、シュワン細胞、髄膜、メラニン細胞、副腎髄質、頭頸部の骨・軟骨・結合織、鰓弓の軟骨細胞、動脈幹円錐の細胞など全身に分布することが知られている。発生および先天異常での神経堤細胞の位置付けを理解しておくことは、全身の先天異常を伴った小眼球症を考える上で重要である。

2) 前眼部間葉異発生の臨床

(1) 後部胎生環

前記のように、前眼部間葉異発生の中で最も軽度の後部胎生環は、突出したSchwalbe線がみられる異常である(図6)。本症の102例、163眼を集めて観察したが、眼軸長および角膜径の測定値でも、外見上も小眼球はなかった。これらの中には、すでに報告⁴⁶⁾した1992年10月から7か月間に名古屋市立大学付属病院眼科を受診した新来患者1,433例から無作為に抽出した308例中に発見された本症の75例、110眼が含まれ、その頻度は例数で24.4%、眼数では17.9%にも当たり、この中の12%は開放隅角緑内障であった。また、眼合併症の視神経乳頭黒色細胞腫、脈絡膜母斑および結膜デルモイド各1例と全身合併症のAlagille症候群2例は、いずれも神経堤細胞の異常が関与したものであり、他の全身合併症である

empty sella 症候群1例も神経堤細胞の異常が関連している可能性が高い。

(2) 強角膜症

強膜と角膜の境界が不鮮明で、角膜に相当する部位に強膜様の混濁がみられる先天異常である(図7)。現在までに本症の12例、21眼を観察し得たが、小眼球症は、Down症候群1例の両眼、両眼に視神経無形成がある1例の片眼(生後1か月の女児で、眼軸長は13.4mm)、視診だけでなくMRIでも明らかな左右差が確認できた1眼の合計3例、4眼にみられた。

(3) Axenfeld-Rieger 症候群

Axenfeld症候群(またはAxenfeld's anomaly)⁴⁷⁾は、後部胎生環と虹彩索状物がみられる異常(図8)であり、Rieger症候群(またはRieger's anomaly)⁴⁸⁾は、これに虹彩の形成異常が加わったもの(図9)である。しかし、この二つの症候群は、症状の程度差だけで、同じ家系内に両者がみられることもあって、同一スペクトル上の異常と考えられAxenfeld-Rieger症候群という名称が提唱され⁴⁹⁾、筆者ら⁵⁰⁾も使用している。

これらの15例、25眼を観察したところ、眼軸長から2例、3眼が明らかな小眼球と診断されたが、先天緑内障のため、眼軸長が延長している例もあった。

(4) Peters 奇形

Peters奇形(Peters' anomaly)⁵¹⁾は、先天性に角膜内皮と実質が欠損し角膜混濁を起こすもので、27例、39眼を集めることができた。このうち9例、10眼は水晶体と角膜後面が癒着し、多くの例に強角膜症や虹彩索状物が合併し、15例、22眼は小角膜であったが、小眼球は5例、7眼にみられた。Peters奇形の角膜混濁は、角膜・水晶体癒着がない場合かなり軽減する例もある⁵²⁾が、混濁が長期続けば弱視になる危険もある。一般に本症に対する角膜移植の予後は不良といわれているが、角膜・水晶体癒着と緑内障がなければ経過により試みる価値はある。この中の1例は、筆者が生後19か月目に全層移植し、透明に生着して、5歳の現在、視力は健眼の矯正視力が1.0、移植眼のそれは0.7まで回復し、両眼視機能もあると思われる(図10, 11)。

2) 実験的前眼部間葉異発生

臨床的に前眼部間葉異発生は小眼球の原因の一つになることがわかったが、すでに筆者の教室からマウスを用いた多くの実験的研究の報告^{21)~40)}をしてきた。これらの中から、この異常の成立過程を観察できた代表的な結果を示す。

ヒトでは大体胎生2.5週に相当するマウスの妊娠7日に、AspergillusやPeniciliumなどのカビから産生される毒素であるochratoxin Aの一定量を母獣の腹腔内に注射し、胎生16, 18日の胎仔と生後のマウスを観察した。これらの研究^{29)~31)}では、神経堤細胞の遊走が障害され、虹彩索状物が角膜内皮に接着して、Axenfeld-Rieger症

候群の所見(図12), 胎生16日の胎仔で, 前房と隅角部が形成されておらず, 角膜中央部では内皮が欠損し, 水晶体と接着(図13), 角膜と水晶体の上皮が連続し水晶体胞分離不全(図14)など, とともに Peters 奇形の像を示している所見が得られた。

4. 水晶体の異常

水晶体のみの先天異常に, 小眼球がみられることはよく知られているが, その機序は単一ではない。最も代表的な例は先天白内障で, 臨床的にはしばしば遭遇するものである。本論文では実験的研究を中心に述べる。

Cts マウスは ICR-JCL マウスの中から発見され, Cts 遺伝子のホモ接合体(以下, ホモ)では白内障と小眼球, ヘテロ接合体(以下, ヘテロ)では白内障のみが発生すると報告⁵³⁾されたが, 筆者ら³⁷⁾³⁸⁾は, ヘテロでもホモと正常の中間の小眼球になることを確認した。その差異の機序は, ホモでは胎生14日(図15), ヘテロでは胎生16日(図16)と2日遅れて水晶体線維に空胞変性が発生することから, それだけ眼球全体の発生に及ぼす影響が少ないためと考えた。

今回, まず Cts マウスのホモと先天白内障や小眼球を発症する遺伝子を持たない C3H マウスを交配させ, Cts/C3H という遺伝子型のヘテロを作ったところ, 生後2~3週頃に白内障は発生したが, 小眼球にはならなかった。

次に, 同様に白内障や小眼球を発生しない DBA マウスと交配させ, Cts/DBA という遺伝子型のヘテロについて検討した。これらは, 個体により差があったが, 生後1~2か月の間に急速に強い白内障が進行した。光学的顕微鏡所見では胎生期の水晶体には変化はみられなかったが, 生後2か月以後に小眼球が明らかになった(図17)。さらに, Cts ホモ(Cts/Cts), DBA (DBA/DBA) およびこれらのヘテロ(Cts/DBA)の出生後1年間の眼発育を比較した結果, 水晶体重量は, ヘテロでは生後4か月までは減少し続け, その後は DBA よりも Cts ホモに近い値を示した(図18)。水晶体径もこれに似た発育がみられ(図19), これらは白内障の進行によるものと考えられた。眼球重量の変化では, ヘテロは生後2か月以後はほとんど増加せず, Cts と DBA の中間の値をとり(図20), 角膜径もこれとほぼ同様の発育を示した(図21)。これは, 生後眼球が発育するある時期までに水晶体が変性し始めると, 眼球全体の発育もその段階で停止するためである。

5. 硝子体形成異常

臨床的には第一次硝子体過形遺残 persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) に小眼球がしばしばみられる。PHPV の9例, 11眼の眼軸長を測定した結果, 7例, 9眼が明らかな小眼球を呈していた。これらの例の眼軸長の最低は生後3か月の男児の11.30 mm (他眼は17.47 mm), 最高は3年6か月の男子の16.37

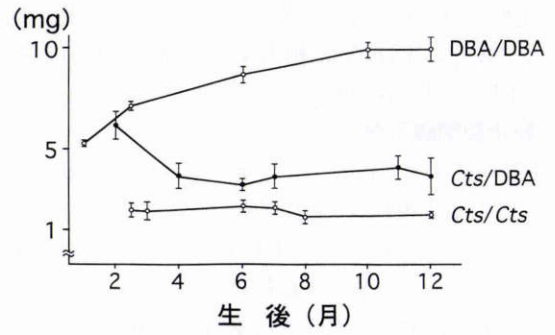


図18 Cts ホモ (Cts/Cts), DBA (DBA/DBA) およびこれらの遺伝子のヘテロ (Cts/DBA) の出生後1年間の水晶体重量の比較。

ヘテロは生後4か月までは減少し続け, その後は Cts ホモに近い小眼球になる。

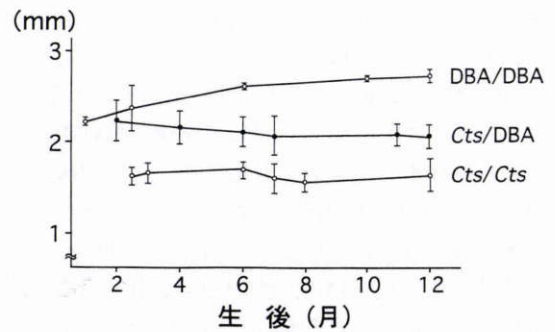


図19 水晶体径の比較。

水晶体重量に似た発育を示す。

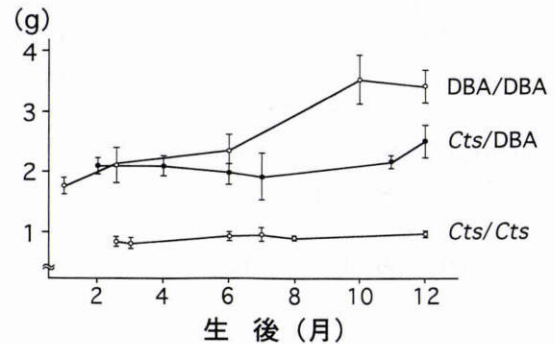


図20 眼球重量の比較。

ヘテロでは生後2か月以後はほとんど増加せず, Cts と DBA の中間の値をとる。

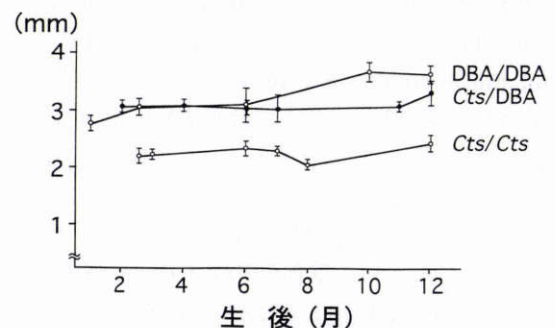


図21 角膜径の比較。

眼球重量とほぼ同様の発育を示す。

mm (他眼は 22.87 mm) であった。実験的にも胎生期のマウスに多くの PHPV に相当する所見がみられ、胎生 16 日の例を示す (図 22)。

6. 胎生裂閉鎖不全

胎生裂閉鎖不全 faulty closure of the embryonic fissure による小眼球は、臨床的にはしばしばみられるコロボーマに伴う小眼球症 colobomatous microphthalmos で、主として虹彩と脈絡膜にみられる。両眼性のぶどう膜欠損で、欠損の大きさに左右差があれば、一般的に欠損が大きい方の眼球に小眼球の程度が強い。また、脈絡膜欠損家系では、典型的な大きい欠損がみられる例や見逃すほどの極めて小さい欠損が存在する例もあるので、家系調査の際などには注意しなければならない (図 23, 24)。

従来から胎生裂閉鎖は、眼杯内板の発育が外板より早いいため、胎生裂縁の内板が外反している¹⁶⁾¹⁷⁾と記載され信じられてきたが、筆者ら⁵⁴⁾はこれに疑問を抱き 1988 年にマウスを使って、胎生裂に対して正確に垂直断になるような切片を作製して検討したところ、胎生裂縁の外板が内反し、両側の胎生裂縁が接着し、その部分から外板が切り離され、他側の外板と癒合し、内・外板それぞれの層が連続する所見を得た。翌 1989 年、電子顕微鏡的に閉鎖前は内・外板ともに細胞は互いに接合帯で結合し、内板と外板の間には小さなデスモゾーム様の結合装置と細隙結合がみられ、胎生裂縁全体は基底板上に覆われており、基底板上に膠原細線維が産生されるようになり、次いで基底板上の癒合が起り、両側の細胞に一過性に未熟な結合装置が出現し、これが短時間で消失して細胞の癒合が起り、閉鎖が進行する所見も報告⁵⁵⁾した。

これらの結果を踏まえて、ochratoxin A によりマウス胎仔に発生した実験的閉鎖不全を検討したところ、胎生裂で眼杯外板は全く内反せず、その間に少量の間葉細胞が介在し、眼杯内板の細胞が過増殖して「ひだ」を形成し胎生裂閉鎖不全が成立した (図 25)。

次に、臨床的な全身異常であり、コロボーマが重要な症状の一つである CHARGE association に話題を進める。CHARGE association は、1981 年に Pagon ら⁵⁶⁾が報告し、Coloboma, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth and retarded development and/or central nervous system anomalies, Genital hypoplasia, Ear anomalies and/or deafness の頭文字をとって命名された疾患群で、邦訳では CHARGE 連合といわれる。コロボーマ以外の症状もほとんど神経堤細胞の異常が関与している。コロボーマが主症状の一つであるが、もちろん同一症例で、脈絡膜欠損に左右差が大きい例もみられる (図 26, 27)。筆者ら⁵⁷⁾が 1990 年に報告した本症の 6 例を含めて、現在までに 13 例を経験した。これらは、この期間中に遭遇したぶどう膜欠損の約 20% にあたる。13 例 26 眼のうち、眼軸長が測定できたのは 6 例 12

表 6 CHARGE 以外の異常

眼異常:

瞳孔膜遺残 4 例, 後部胎生環 1 例, 乳頭周囲ぶどう腫 1 例, 白内障 1 例

眼以外の異常:

顔面神経麻痺 5 例, 口唇・口蓋裂 4 例, 小顎症 3 例, 高口蓋 2 例, 喉頭軟化症 1 例, DiGeorge 症候群 1 例

眼で、5 眼が小眼球、その中の 1 眼は眼窩眼瞼嚢胞で極度小眼球であった。小眼球の割合が比較的少ないのは、これらの中には軽度の脈絡膜欠損も含まれていることと、虹彩および脈絡膜の欠損は 4 眼のみであるためと考える。これらの症例で、CHARGE 以外の異常 (表 6) もほとんど神経堤細胞の異常の結果で、顔面神経麻痺が 5 例に合併していた。

7. 真性小眼球症

Duke-Elder⁷⁾は、真性小眼球 pure microphthalmos に nanophthalmos という別名を与え、眼球が小さいだけで他に異常がないとしながらも、高度の遠視を伴い、uveal effusion や緑内障を合併する頻度が高く、網膜血管や黄斑部にも異常がみられると記載している。そのため、これらの合併症を持つ小眼球にのみ nanophthalmos という病名がつけられている報告が多いが、nanophthalmos には語源的には microphthalmos, すなわち小眼球症以外の意味はない。

筆者が経験した代表的な例では、小眼球、遠視以外に、網膜血管蛇行や乳頭境界の不鮮明、網膜剝離もみられた (図 28~30)。最近経験した本症が疑われる 14 例、28 眼の眼軸長を測定した結果、8 例、16 眼はその年齢での前記の筆者の小眼球の定義に当てはまり、屈折は +10 D 以上が 13 眼、平均は +13.6 D (+8 D ~ +20 D) であった。

兄弟例もあり、小眼球症の中では、重要かつ興味ある異常であるが、筆者の症例中には強膜開窓術などを必要とした例はなく、また実験動物に本症を発生させて原因や機序を検討することは不可能であった。

V 小眼球症の組織化学

本研究では、小眼球の発生過程を、グリコサミノグリカン glycosaminoglycan (以下、GAG) 分子種の経時的变化という観点から観察した。GAG は酸性のものが大部分であり、それらはほとんどすべての細胞と細胞間質に普遍的に分布する。酸性 GAG の分子種には、コンドロイチン硫酸 A, B, C, D および E, ケラタン硫酸, ヘパラン硫酸, ヘパリン, コンドロイチン, ヒアルロン酸などがあり、今回はこの中で特にコンドロイチン硫酸異性体を取りあげた。検出法には、数年来共同研究を行っている名古屋市立大学医学部第二解剖学教室 (主任: 山田和順教授) で開発された酸性複合糖質の酸性基の検出法の一つである増感高鉄ジアミン (以下、S-HID) 法⁵⁸⁾⁵⁹⁾と

同糖質分解酵素消化法を用いた。この方法は、S-HID法に先立ち、GAGの分解酵素であるコンドロイチナーゼBおよび皰丸ヒアルロニダーゼによる二重酵素消化法⁶⁰⁾を併用したもので、GAGの分子種を正確に同定でき、感度も優れているが、コンドロイチン硫酸AとCの識別ができず、AかC、またはAおよびCとしてとらえられる。しかし、筆者らが対象にしている組織の主要なGAG分子種は、動物の成熟とともにコンドロイチン硫酸Bに変化するので、発育過程の違いを比較する上で支障はない。

この組織化学的方法を用いて、*Cts* 遺伝子でどのような過程で小眼球が発生するかを検討するため、正常マウス胎生期の角膜実質に存在する主要なGAG分子種を*Cts* マウスのホモのそれと比較した。正常マウス胎生14日の角膜では、コンドロイチナーゼBよりも皰丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が大きいが(図31)、胎生16日ではコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が明らかであった(図32)。*Cts* ホモの胎生18日では、皰丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下の方が強い(図32)のに対して、出生後にはコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が明らかであった(図34)。これらのことから、小眼球マウスでは角膜実質のGAGの組成が未熟であるといえる。

角膜に続く眼球被膜として重要な強膜は、正常マウスでは、胎生16日までコンドロイチナーゼBよりも皰丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が大きく(図35)、胎生18日以後は逆にコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が著明になった(図36)。*Cts* のホモでは、生後3週まではコンドロイチナーゼBよりも皰丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が大きかったが(図37)、生後4週で初めてコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が強くなった(図38)。

さらに胎生裂閉鎖を、GAG分子種の動態という面から検討した。本研究の詳細は別報で述べるが、GAGの検出にはS-HID法を用い、ヘパラン硫酸などを選択的に分解する亜硝酸処理法とコンドロイチン硫酸AからEまでを除去するコンドロイチナーゼABC消化法を併用した。正常閉鎖では、接着直前の胎生裂縁の眼杯基底膜はS-HID陽性反応を示すが、亜硝酸処理により染色性は著しく減弱した。閉鎖が始まると、S-HID反応強陽性の眼杯基底膜は形態的に薄くなり、亜硝酸処理によって染色性も減弱した。閉鎖が進行すると、S-HID反応強陽性の胎生裂縁基底膜は癒合し始め、コンドロイチナーゼABC消化で染色性は変化しなかった。以上の結果から、正常閉鎖では胎生裂縁の基底膜には大量のヘパラン硫酸が存在するが、コンドロイチン硫酸異性体はほとんどないといえる。閉鎖不全でも、接着直前の基底膜はS-HID反応陽性を示すが、亜硝酸処理後も染色性は変化しなかった。しかし、この部の染色性はコンドロイチナーゼABC消化で著明に減弱する。以上から、閉鎖不全の基底膜には

ヘパラン硫酸はほとんどなく、コンドロイチン硫酸異性体が多量に存在することが明らかになった。

VI 小眼球症の発生病理学的分類

以上の結果を総括すると、本論文の最終目的である小眼球症の発生病理学的分類が完成する。

1. 眼胞発育障害

眼胞無形成は原発性無眼球で、小眼球症の範疇には入らない。しかし、いったんは形成された後に何らかの理由で続発性無眼球になり、臨床的無眼球症であっても、生後に痕跡的にも外胚葉性組織が残れば発生学的見地からは極度小眼球という最も重症なものになる。

2. 眼杯形成障害

先天性囊胞眼が主なものであるが極めて稀で、胎生裂閉鎖不全により起きる眼窩眼瞼囊胞との鑑別が必要である。

3. 前眼部間葉異発生

Axenfeld-Rieger症候群、Peters奇形などを主とするもので、神経堤細胞の遊走不全による一連のスペクトラム上の疾患である。これらの異常は、前眼部での神経堤細胞の遊走不全で起きるものであるが、神経堤細胞は他の原因で起きる小眼球症をはじめ、多くの全身的先天異常の発生に関与するので、以下に述べる事項との関連も深い。

4. 水晶体起因性

先天白内障や水晶体の発育異常によるもので、先天白内障眼が小眼球を呈することは臨床的にもしばしば経験する。実験動物で、*Cts* マウス以外にも、やはり我が国で発見された優性小眼球マウス Eye lens obsolescence, *Elo*^{61)~64)}もあり、筆者ら³⁰⁾が報告したように、このマウスでは第一次水晶体線維の核に初発病変があり、水晶体線維の膨化、断裂、後囊の破裂が起こり、変性した水晶体線維が破囊部から硝子体中に脱出し、生後次第に吸収され小眼球を呈する。ヒトの膜様水晶体に類似した変化とも考えられる。このように、水晶体の発育途上での異常が組織相互作用の障害のため、その後の眼球全体の正常な発生を阻害し、小眼球症に至ることは容易に理解できる。

5. 硝子体起因性

PHPVが代表的なものである。実験的な硝子体原基の発生異常で、神経堤細胞由来の間葉組織が硝子体腔中に過剰に侵入する例がみられるが、これがヒトのPHPVに相当することが教室の白井⁶⁵⁾の研究で明らかにされたので、ここにも神経堤細胞の関与がみられる。

6. 胎生裂閉鎖不全

いわゆる colobomatous microphthalmos で、Duke-Elder⁷⁾、Sorsby⁸⁾、廣瀬¹⁰⁾と同じものであり、小眼球発生の最も頻度の高い原因であろう。筆者らのいう胎生裂とは、眼杯の下方に生じる眼杯裂から視神経乳頭部を通り

眼莖に至る裂隙を指しているの、この中には、ぶどう膜欠損、朝顔症候群や視神経乳頭周囲ぶどう腫などを含む視神経乳頭欠損がある。また、胎生裂縁での眼杯内板の強い外反のため、内・外板の接着が障害されてこの間に嚢胞が生じ、この嚢胞腔に向かって網膜が逆位をとる先天性眼窩眼瞼嚢胞 congenital orbitopalpebral cyst なども含まれる。また、胎生裂閉鎖不全の程度はさまざまであり、ごく軽度のものから強いものまであるのも一つの特徴である。そのため、最も重症な場合は、臨床的無眼球になることも十分に考えられる。何故ならば、1眼は臨床的無眼球であり、他眼はぶどう膜欠損、さらには視神経乳頭欠損がみられる症例に遭遇することがあり、このような場合には、両眼の先天異常の発生原因は同じであり、その程度の差、正常からの歪みが始まったわずかな時期の差によると考えるのが最も妥当である(図 39~41)。

7. 眼球壁発育障害

真性小眼球症が代表的なものと考え、真性小眼球症の病理組織学的所見では、古くは、肥厚した強膜 thick sclera や肥厚した脈絡膜 thickened choroid⁶⁶⁾、正常よりも小さい眼胞原基の形成結果⁶⁷⁾などとされ、その後、強膜の光学顕微鏡、電子顕微鏡所見による膠原線維の異常から GAG の存在にまで注目されるに至った。このように考えると、眼杯との組織相互作用により発育する脈絡膜をはじめ強膜を主体とする眼球壁の発育障害が、真性小眼球症の最も大きい原因とすることに大きな誤りはなからう。しかし、真性小眼球症が狭隅角緑内障、網膜血管の変化、uveal effusion などの合併症を起こす複雑かつ興味ある疾患であるだけに、実験的に発生させることに成功していない現在、眼球壁の発育障害単独で起きるといえることはできない。

小眼球は、上記の病変が単独、または複数作用して発生すると考えねばならない。その理由は、人体の器官・組織の発生・分化は、組織相互作用によって複雑かつ正確に進行するので眼のような精密かつ繊細な器官ではとくに著明であること、それぞれの原因が起きる時期は器官形成期内で overlap していること、多くの原因に神経堤細胞が関与していることなどを考慮すれば理解できる。そして、胎生裂閉鎖不全で述べたように、眼発生途上で異常が起きるわずかな時期のずれ、異常の強さなどによって、出生後にはさまざまな程度の小眼球になることも、とくに 3. 以下では当然起こり得ることである。

VII 考 按

小眼球症に限らず、眼先天異常の臨床的研究では、多くの症例に遭遇することが必要であるのはいうまでもないが、各症例に対して臨床症状だけでなく、その発生の背景を十分に追求することを忘れてはならない。すなわち、母体の妊娠中の心身の異常や薬物はもちろん、妊娠

前からの生活状態を尋ねることも重要である。同時に詳細な家系調査は欠くことができず、家系内の多数の構成員についての「聞き書き」よりも一人でも多く実際に検査することの方が有用な情報が得られる場合が多い。しかし、これらは、個人のプライバシーに関することもあるので、医師が疾患に対する知識と誠意を示して家族の信頼を得ることが必要である。また、小児科・産科・病理など他科との緊密な連絡体制を常にとっておくことも忘れてはならない。実験的研究では、実験計画通りの胎芽や胎仔を得るために、母獣の正確な妊娠時期を知らねばならない。それには、毎夕発情期の雌を選んで健全な雄と一晚交配させ、翌朝に腔栓を確認する方法がとられる。雄、雌を同一のケージで飼育したまま、朝のみ雌の腔栓を調べる方法は、手間は省けるが、妊娠を確認する精度が低く、実験の能率が悪くなる。遺伝性の異常遺伝子を持ち純系化された系統は、一般に生活力、繁殖力ともに弱く、一腹の仔の数 (litter size) も小さいので、多くの胎仔を得るのには一層扱いが難しい。したがって、特定の胎齢の胎芽・胎仔を得るには発情期の雌を選ぶことから始まり、実験は休日を返上して行わなければならない。このようにして母獣の一定時期に一定量の外的因子を投与しても、催奇形作用が現れない場合、眼異常が発生しない場合なども多く、時間と努力に比較して、役立つ結果が得られないことも少なくなく、すべての実験的研究と同様あるいはそれ以上に忍耐と労力が必要な研究である。筆者の研究室では、まずヒトよりも良好な生活環境の維持が要求される実験動物の飼育法から習得することにしている。

小眼球症の臨床的・基礎的研究に当たって、最初に必要になるのは、その診断基準、すなわち小眼球の定義である。形態的に明らかに小さい眼球、眼軸長が短い場合、片眼のみ小さい例での診断は容易であるが、両眼性の場合には困難なことも少なくない。また、片眼性であっても、他眼が正常と診断するには、やはり定義が必要である。Duke-Elder⁷⁾が真性小眼球症のみ“眼球容積が正常の 2/3 以下”と述べながら、その他の分類に入る小眼球にはふれていないのは、当時は生体眼の眼軸長測定が容易ではなかったことも一因かも知れない。その後 Weiss¹⁸⁾が、10 歳以下は年齢別に正常者の眼軸長との比較、それ以上では眼軸長 20.9 mm を基準にしたことは一つの参考になる。しかし、10 歳以上を成人として扱うのはやや問題があり、日本人小児を対象として超音波装置で測定した報告⁶⁸⁾⁶⁹⁾でも恐らく装置によると考えられる差異がある。そこで、筆者は、男女別に新生児から成長を追って眼軸長を測定した報告を調べた結果、Larsen¹⁹⁾と神野²⁰⁾のデータが最も有用であり、それらの年齢的な発育の比率が近似していることは、両報告の測定値の信憑性が高いと推測できる。

他の方法として、小眼球の診断を角膜径で代用できな

いかということが考えられる。しかし、出生直後に限れば、角膜径 10 mm 未満を小眼球とすることがほぼ正しい場合もあるが、一般的には不可能といわざるを得ない。なぜならば、角膜径は、出生時の正常児の 10 mm から 2 歳、ほとんど 12 か月までに成人と同じ 12 mm にまで発育し終わり、1.2 倍にしかならない⁷⁰⁾。一方、眼軸長は 13 歳頃までかかってほぼ 1.4 倍になり、Larsen¹⁹⁾が 3.7~3.8 mm 長くなる 1 歳半までを rapid post-natal phase、さらに 1.1~1.2 mm 延びる 5 歳までを slower infantile phase、最終的に 13 歳までかかって 1.3~1.4 mm まで発育が続く期間を slow juvenile phase としているように直線的には発育しないからである。

本論文では、我々の診断装置で眼軸長を測定した場合の一つの診断基準というべきものを作ったが、結論として、すべての場合にあてはまる小眼球症の定義を確立することは困難といわざるを得ない。

先天異常の発生要因は、染色体異常を含む遺伝要因、環境要因、遺伝的に何らかの歪みがある固体に有害な環境要因が加わったと推測されるが特定の原因は不明のもの、の三つが従来から考えられている。ヒトで環境要因による先天異常の最初の報告は、1920 年にデュセルドルフの小児科医 Aschenheim⁷¹⁾が、妊娠 1 か月の終わりから 4~5 回子宮筋腫ということで深部 X 線治療を受けた後に生まれた 3 歳半になった男児である。この患児は小頭症と痙攣を伴い、両眼の小眼球症と広範な脈絡網膜炎、右眼のシャーレ状白内障と視神経欠損、左眼の視神経萎縮と斜視、瞳孔不同があった。1941 年にオーストラリアの眼科医 Gregg⁷²⁾が白内障から発見した先天性風疹症候群 congenital rubella syndrome は、忘れてはならない疾患であり、これらの中に、いずれも小眼球が含まれ、眼先天異常としての小眼球症の重要さがわかる。

筆者らは、実験的に多くの眼先天異常の成立機序を説明し、ヒトの異常との関連性を報告してきたので、本論文では、近年注目され、小眼球が診断の一つの重要な症状である胎児性アルコール症候群の実験的研究について述べた。Cook ら⁷³⁾は、C 57 BL/6 J マウスで妊娠 8 日に ethanol を投与すると眼奇形はみられないので、ヒトでは受精後第 3 週を臨界期としているが、筆者の結果では妊娠 9 日に投与しても小眼球を始め多数の眼先天異常が発生しているので、さらに長期にわたる飲酒への注意が必要である。我々は幸いに、臨床的な本症候群を経験していないが、Martin ら⁷⁴⁾は後部胎生環を伴った Rieger's anomaly, Chan ら⁷⁵⁾は Peters' anomaly, optic nerve hypoplasia などの臨床例を報告している。これらの異常は小眼球を呈するものが多く、我々の実験でも多発しており、ここにも神経堤細胞の遊走不全が関与しているのは興味深い。我が国でも、近年女性の飲酒人口や飲酒量の増加がみられ、小眼球症に遭遇した場合には本症候群の存在を忘れてはならない。

小眼球症発生原因の多様性は、すでに簡単に述べたが¹¹⁾、今回は新たに前眼部間葉異発生項目を独立させた。その成立の原因になる神経堤細胞の遊走異常は、全身の先天異常に強く関与することが注目され、第 33 回日本先天異常学会 (1993 年) のシンポジウムにも採りあげられた⁷⁶⁾。眼も例外ではなく、多くの眼先天異常の成立に関与するが、前眼部間葉異発生は注意すれば意外に頻度が高く、小眼球症を呈する異常も少なくない。神経堤由来の細胞の分布は、ニワトリの心血管系ではよく調べられているが、ラットやマウスでは、神経堤細胞由来細胞に特異的なマーカーがない⁷⁷⁾。筆者らも、ラットとマウスを使って眼部検索を行ったが、成功しなかった。

前眼部間葉異発生の中で最も重症の Peters 奇形は、角膜・水晶体癒着や緑内障がなければ角膜混濁が軽減することが少なくないので⁵²⁾、手術的治療は慎重に決定しなければならないが、角膜混濁のみであれば角膜全層移植が成功する例もある。なお、Peters⁵¹⁾は、片仮名で書くと英語式にピータースと呼ばれることが多いが、ドイツの Rostock の人であるので、日本の習慣に従えば、ペータースと呼ぶのが正しいことになる。

Cts マウスは、名古屋大学環境医学研究所で F_{19} 、さらに筆者らが名古屋市立大学眼科研究室で F_{23} まで兄妹交配を続けた子孫を使って研究し、ヘテロでも正常とホモの中間の小眼球になることを立証した³⁷⁾³⁸⁾。この *Cts* マウスと遺伝性白内障や小眼球を起こさない系統のマウスとを交配させると、白内障は発生するが小眼球にはならない F_1 、強い白内障および眼球全体も眼球各組織も正常と *Cts* の中間の大きさになる F_1 などが発生する。このことは、第 1 に、従来からいわれているように、同じ優性遺伝子でも、その対立遺伝子が異なれば表現型に差がでて、臨床的には、親から複数の子供に伝わった異常遺伝子による形質は、孫の世代には多少違った表現型、すなわち臨床症状を示すことが理解できる。第 2 に、先天異常は、胎生期および生後を含めて、異常形質の発現時期が早いほど特定の臓器・組織の異常の程度が強く、周囲の臓器・組織に及ぼす影響も強いことがわかる。

植村⁷⁸⁾は、硝子体の発育期における研究から、小眼球は前部型 PHPV の 50% にみられたのに対して、後部型 PHPV では 1.9% にしかなかったと述べているが、その理由は神経堤細胞が前方から遊走することが多いためと考える。教室の白井⁶⁵⁾は、臨床的にも硝子体形成異常を原発性と続発性に分けることを提唱し、原発性は硝子体原基の発生異常で神経堤細胞由来の間葉組織が硝子体中に過剰に侵入するものでヒトの PHPV に相当し、続発性は硝子体原基の発生後の異常により線維血管性増殖が引き起こされ、小眼球の発生は特に原発性に関係が深いとしている。PHPV を初めとする硝子体の異常は、今後神経堤細胞などとの関連において、さらに研究が進められることが期待される。

コロボーマの発生原因は今世紀の初めから研究され、Vogt—小柳—原田症候群で知られる小柳⁷⁹⁾が、1914年に家兎のぶどう膜と視神経の遺伝的コロボーマなどの組織的所見から、胎生裂縁で眼杯内板が増殖して外反する結果、胎生裂の閉鎖不全が起きるとしたことはよく知られた研究で、それ以後もこの説が主流であったといえる。しかし、我々の結果では、胎生裂閉鎖は裂縁の外板が内反することから始まり、閉鎖不全では外板は全く内反することなく内板の細胞が過増殖することがわかった。このことは、従来の説は、標本の固定状態が悪く内板と外板が分離していたことと、切片作製の方向が不正確のためと推測される。1991年に、Hero⁸⁰⁾も我々と同様に、外板が内反して胎生裂閉鎖が進行すると報告している。いずれにしても、胎生裂閉鎖不全は、臨床的にも、実験的にも小眼球症を始めとする眼先天異常に最も関与する原因とあってよく、それによる異常の程度がさまざまであり、筆者が示したと同じように、浜口ら⁸¹⁾も臨床的無眼球とぶどう膜および視神経欠損が同一症例、あるいは同一家系内にみられた興味ある報告をしている。

CHARGE associationに小眼球症がみられることは実例をもって示したが、その他にも非遺伝性で、種々の環境要因による神経堤細胞の発育異常と推定されるGoldenhar症候群(OAV: Oculo-Auriculo-Vertebral association)やVATER association(Vertebral anomalies, Atresia of the anus, Tracho-Esophageal atresia or fistulas and Radial limb and Renal malformations)がある。前者では輪部デルモイド、眼瞼欠損、角膜潰瘍がよく知られているが、両者ともに小眼球症やコロボーマを伴うことがある⁸²⁾。

Nanophthalmos(-mia)という用語は、Stedmanの医学辞典最新版(25版、1990年)にも“microphthalmos”の訳しかなく、Dorlandの医学辞典では25版(1974年)までは掲載されておらず、26版になって初めて「他に眼異常はなく、片眼あるいは両眼が全方向に小さいこと: pure microphthalmos」と書かれ、最新の27版では「他に異常がない小眼球。Nanophthalmic eyeは強度の遠視眼で隅角閉塞緑内障を起こし易い」と版ごとに異なった記載がされている。筆者は、いずれにしても医学的に一つのclinical entityを表すのにも妥当な用語とは思わない。すなわち、microphthalmosの特殊な病型としたpure microphthalmosを、microphthalmosと同意語のnanophthalmosという用語を使つては、どこに違いがあるかは判然としない。それよりも、真性小眼球症(pure microphthalmos)そのままを使うか、「高度遠視、隅角閉塞緑内障、あるいはuveal effusionを伴った小眼球症」とした方が簡潔でわかりやすい。強膜とともに、脈絡膜のメラニン細胞も神経堤由来の細胞であり、真性小眼球の発生にも神経堤細胞の正常な発育・遊走の障害が重要な原因になっているといえる。このように考えると、手

術で特定の部位から得られたごく少量の強膜の検索だけから本症の発生原因や機序を推測することには限界があると思わざるを得ない。本症の実験モデルを作製し、胎生期からの検索をすることが必要であると痛感し、今後若い研究者によって全貌が解明されることを期待したい。

本論文では、小眼球症の研究に組織化学的手法を取り入れ、グリコサミノグリカン(GAG)分子種の経時的変化を検討した。GAG是一群の多糖を指し、それがコア蛋白と結合したものはプロテオグリカンと呼ばれている。プロテオグリカンはムコ多糖ともいわれているが、粘液物質を表すムコという用語との混乱を避けるため、現在ではプロテオグリカンの糖質部分をGAGという用語で表現している。GAGの組織化学的研究には、現在、酸性基の検出法、オートラジオグラフィ、免疫組織化学の三つの方法があるが、それぞれ長所と欠点がある。免疫組織化学は特異性が高く、多くの利点があつて最も発展すると思われるが、特異抗体が必要である上に、GAG自体に対する特異抗体は現在のところ得られておらず、どんな組織にも使えるという現状ではない。オートラジオグラフィは使用される放射性同位元素によって標識される物質はGAGのみではないので酵素処理などでその特異性を確かめる必要がある。筆者らの行った方法は、GAGの分子種を正確に同定でき、感度も優れている。正常マウスおよび*Cts*マウスのホモの角膜と強膜の結果をまとめると、いずれの組織も神経堤由来の組織であり、近年コンドロイチン硫酸プロテオグリカンが神経堤細胞の遊走を制御していることが明らかになった⁸³⁾ことから、*Cts*マウスのホモでは、白内障とともに眼球被膜である角膜と強膜のコンドロイチン硫酸の質的異常が神経堤細胞の正常な遊走を阻害し、小眼球症成立に大きく関与していると考えられる。正常胎生裂閉鎖では胎生裂縁の基底膜には大量のヘパラン硫酸が存在するがコンドロイチン硫酸異性体はほとんどなく、閉鎖不全の基底膜ではこの逆であったことは、ヘパラン硫酸は細胞の接着に促進的に作用するのに対して、コンドロイチン硫酸異性体は抑制する作用があることがわかっているので、この結果が妥当なものといえる。このように、光学顕微鏡・電子顕微鏡・組織化学的に胎生裂閉鎖は外板が内反することから始まり、閉鎖不全で胎生裂縁間に出現する間葉組織は神経堤由来の細胞であるという知見を得た。

真性小眼球症では、福地ら⁸⁴⁾、田上ら⁸⁵⁾によりプロテオグリカン、グリコサミノグリカンの量的変化が報告されている。筆者は、*Cts*マウスの強膜GAG分子種を検討し、正常と小眼球では、分子種の質的差異、すなわち強膜の発育の遅れがみられると推論し、さらに本第98回日本眼科学会総会で発表し別報で詳細に述べるように、小眼球のBruch膜にも正常には存在しないコンドロイチン硫酸異性体が確認されたことから、脈絡膜・強膜いず

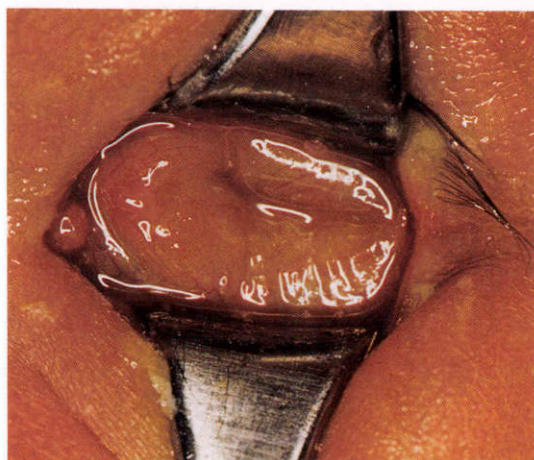


図2 臨床的無眼球.

眼瞼は self-determining のため発育するが、結膜囊内に眼球組織はみられない。

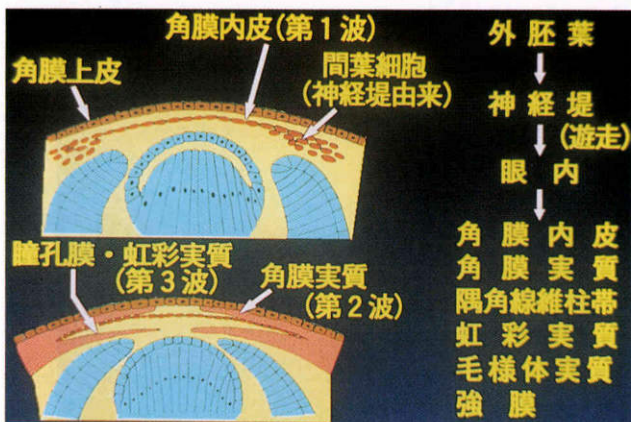


図5 神経堤細胞の眼への遊走.



図3 先天性囊胞眼になると推定される異常, 胎生10日. パーは 20 μm

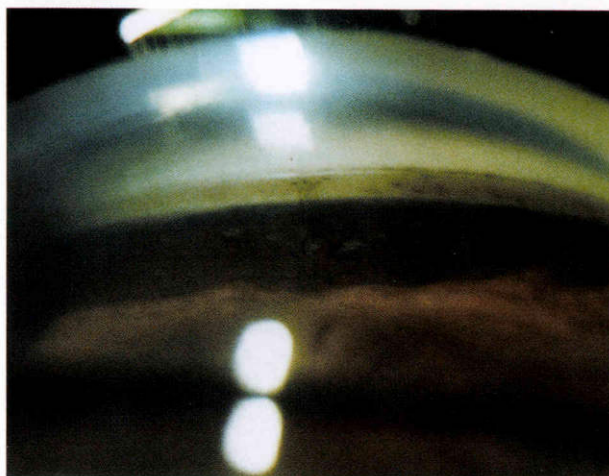


図6 後部胎生環.

前眼部間葉異発生の中では最も軽度の異常で、突出したSchwalbe線がみられる。

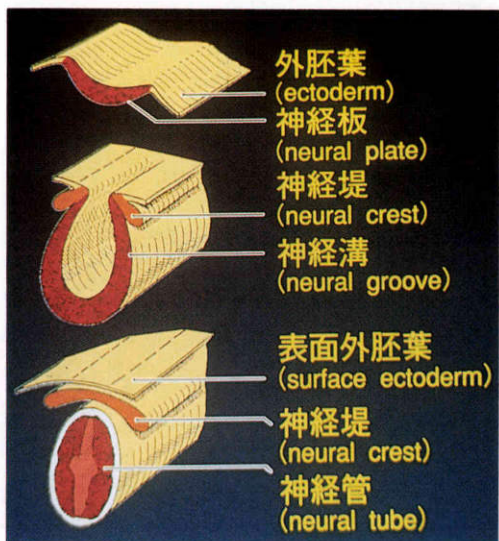


図4 神経堤細胞.

外側神経板の中の「ひだ」が挙上し融合すると、神経板の側方縁から分散し始める細胞集団。

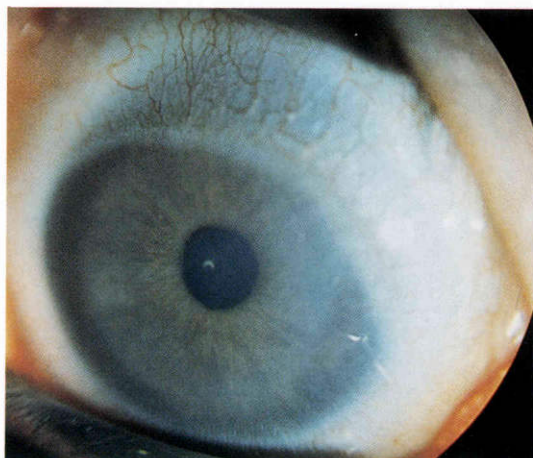


図7 強角膜症 sclerocornea.

強膜と角膜の境界が不鮮明で、角膜に強膜様の混濁がみられる。



図8 Axenfeld 症候群の典型例。
後部胎生環と虹彩索状物が付着。

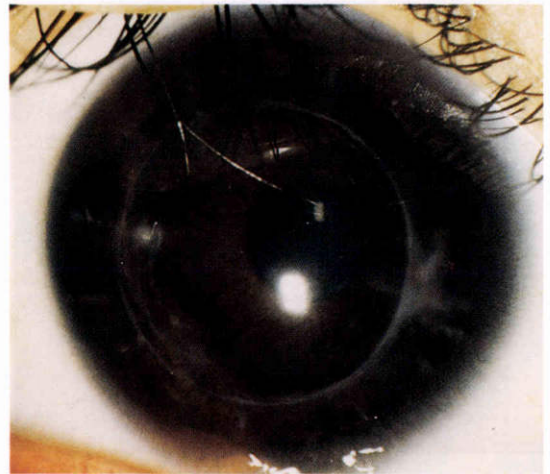


図11 図10の例の角膜全層移植4年後の所見。
矯正視力0.7。

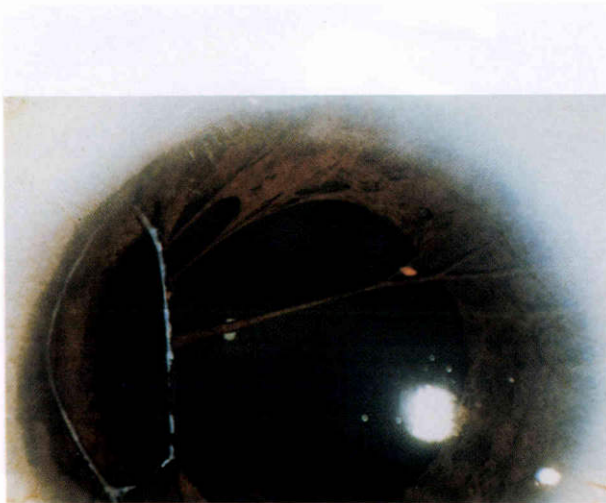


図9 Rieger 症候群の典型例。
Axenfeld 症候群に虹彩の形成異常が加わったもの。



図12 妊娠7日マウスに ochratoxin A を投与した
胎生18日胎仔にみられた Axenfeld-Rieger 症候群
に相当する所見。
虹彩索状物(矢印)が角膜裏面に付着している。バー
は 50 μm

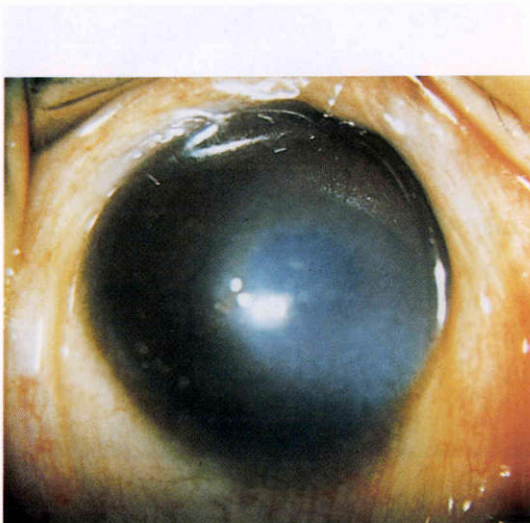


図10 Peters 奇形の角膜混濁。



図13 同上胎生16日胎仔。
前房, 隅角部は形成されておらず, 角膜中央では内皮
が欠損し(矢印), 水晶体と癒着している。バーは 50
 μm



図 14 妊娠 7 日マウスに ochratoxin A を投与した胎生 18 日胎仔にみられた Peters 奇形に相当する所見。
 角膜と水晶体上皮が連続し、水晶体胞分離不全（矢印）を呈している。バーは 50 μ m



図 17 中央のマウスは *Cts*/DBA という遺伝子型で白内障と小眼球症が著明。
 左は DBA (正常), 右は *Cts* ホモ (白内障と小眼球)



図 15 *Cts* マウスのホモ胎生 14 日の水晶体。
 水晶体線維に空胞変性が見られる。バーは 50 μ m



図 22 Ochratoxin A 投与マウスの胎生 16 日にみられた PHPV に相当する所見。
 バーは 100 μ m

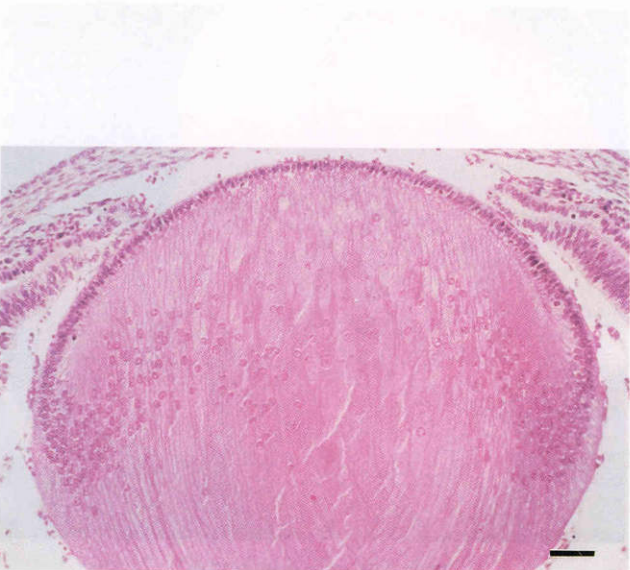


図 16 *Cts* マウスのヘテロ胎生 16 日の水晶体。
 図 15 と同じ変化が見られる。バーは 50 μ m

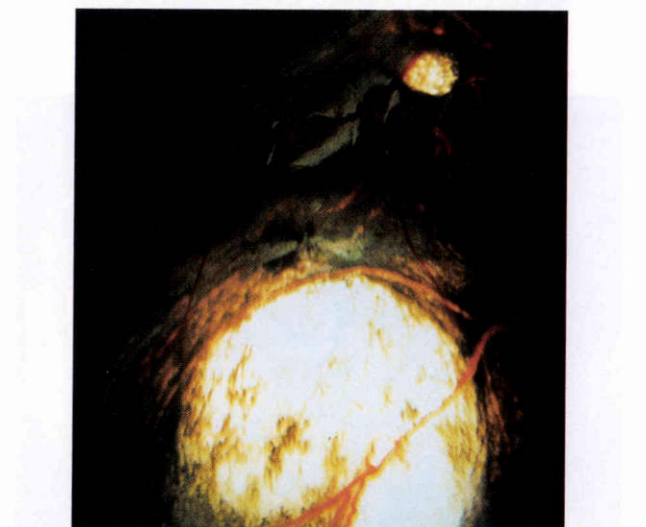


図 23 脈絡膜欠損家系の 1 例にみられた二つに分離した大きい欠損。

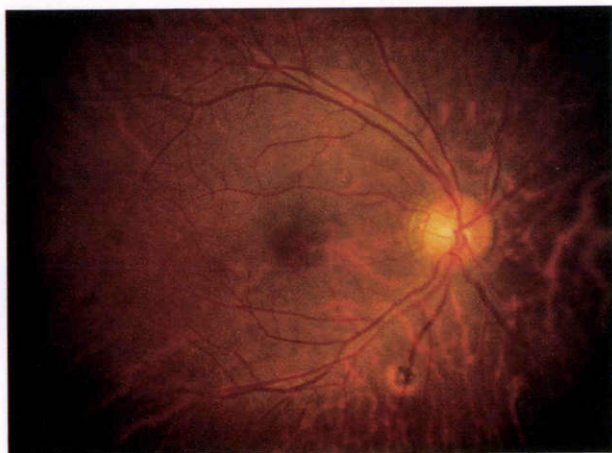


図24 図23と同一家系内に発見された極めて小さい脈絡膜欠損。
 蛍光眼底造影法でもこの部の脈絡膜の欠損がわかる。

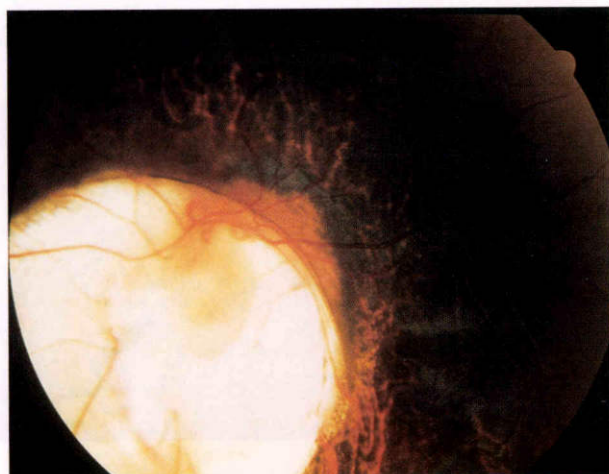


図27 図26の左眼。
 視神経乳頭を含む大きい脈絡膜欠損。

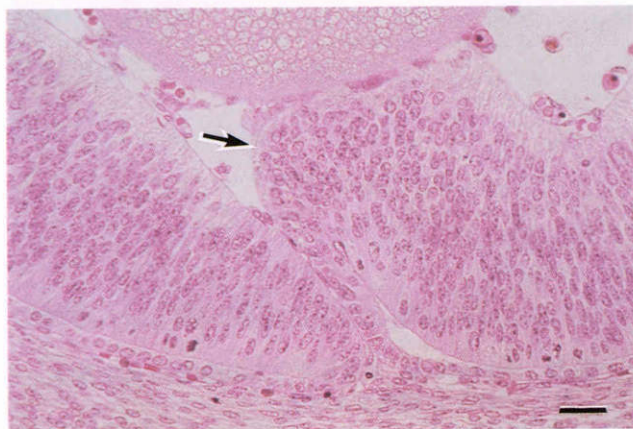


図25 Ochratoxin A 投与マウスの胎生14日に発生した胎生裂閉鎖不全。
 胎生裂で眼杯外板は全く内反せず、内板の細胞が過増殖して「ひだ」を形成している(矢印)。パーは25 μm



図28 真性小眼球症。
 右眼20D, 左眼17Dの遠視のため眼球は小さく、陥凹してみえる。

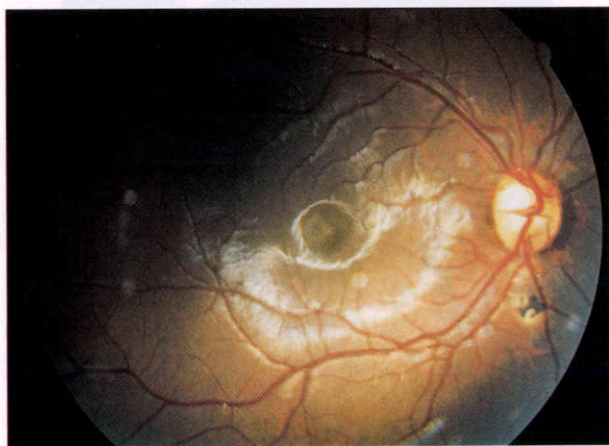


図26 CHARGE association の右眼にみられた小さい脈絡膜欠損。

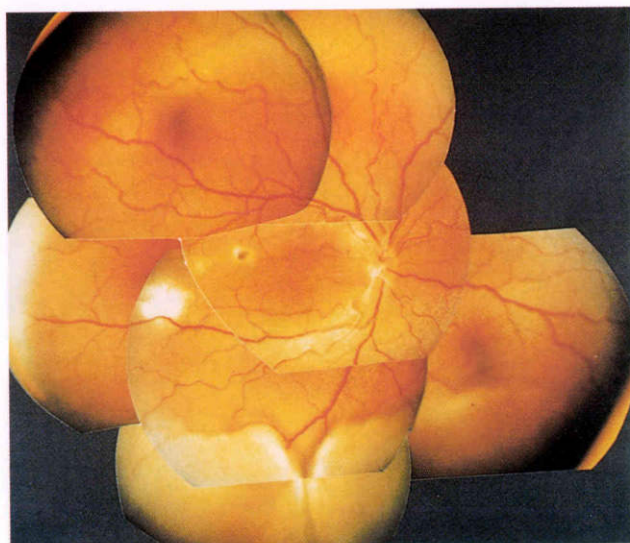


図29 図28の右眼底所見。
 網膜細動脈の蛇行, 視神経乳頭の境界不鮮明, 下方の網膜剝離がみられる。

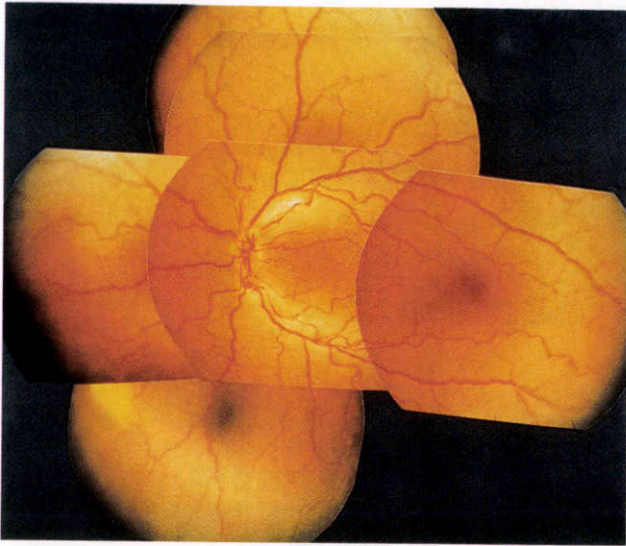


図30 図28の左眼底所見。
右眼と同様の血管変化が著明である。

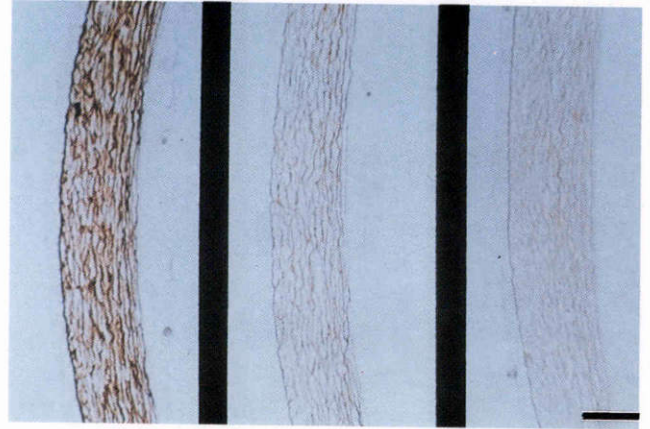


図32 正常マウス胎児16日の角膜。
中央のコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が
明らかである。バーは25 μ m



図31 正常マウス胎生14日の角膜実質に存在する主
要なグリコサミノグリカン (GAG) 分子種の比較。
増感高鉄ジアミン染色法で硫酸酸性複合糖質を含む
構造は、褐色ないし黒色に着色する。以下、標本の
左は対照、中央はコンドロイチナーゼB消化後、右
はコンドロイチナーゼBおよび鞣丸ヒアルロニ
ダーゼによる二重消化後、コンドロイチナーゼBよ
りも鞣丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が大
きい。バーは25 μ m



図33 *Cts* ホモの胎生18日の角膜。
右の鞣丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が強
い。バーは25 μ m

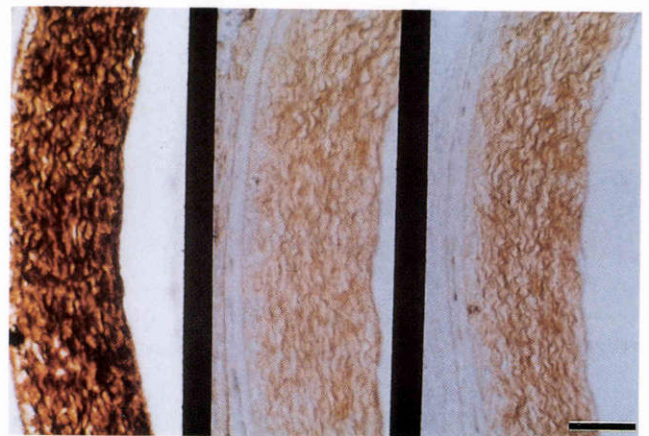


図34 *Cts* ホモ出生直後の角膜。
コンドロイチナーゼBによる染色性の低下が著明。
バーは25 μ m



図35 正常マウス胎生16日の強膜。
 鞣丸ヒアルロニダーゼ消化により染色性はほとんどみられない。バーは10 μm

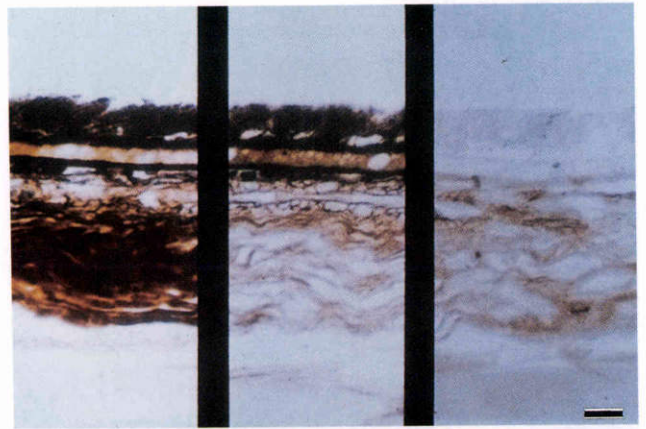


図38 *Cts* ホモの生後4週。
 ではじめてコンドロイチナーゼBによる染色性の低下が強くなる。バーは10 μm



図36 正常マウス胎児18日の強膜。
 コンドロイチナーゼBによる低下が強くなる。バーは10 μm

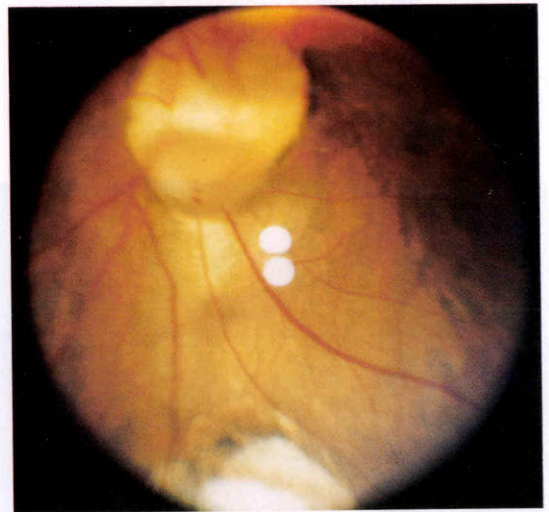


図39 生後1か月の乳児の左眼。
 視神経乳頭欠損と脈絡膜欠損がみられ、眼軸長は筆者の小眼球の基準より1.6 mm長い。

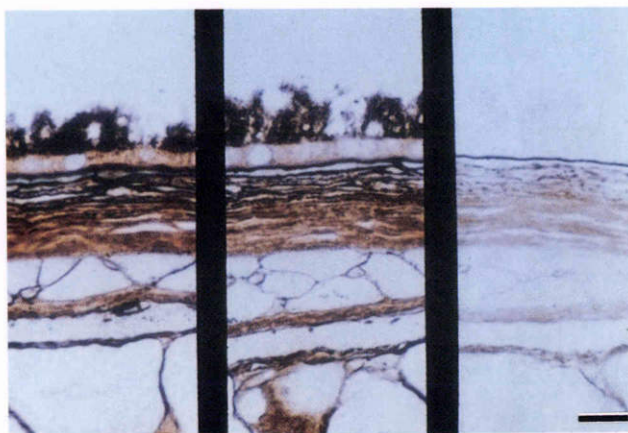


図37 *Cts* ホモの強膜。
 出生後3週までは鞣丸ヒアルロニダーゼによる染色性の低下が強い。バーは10 μm

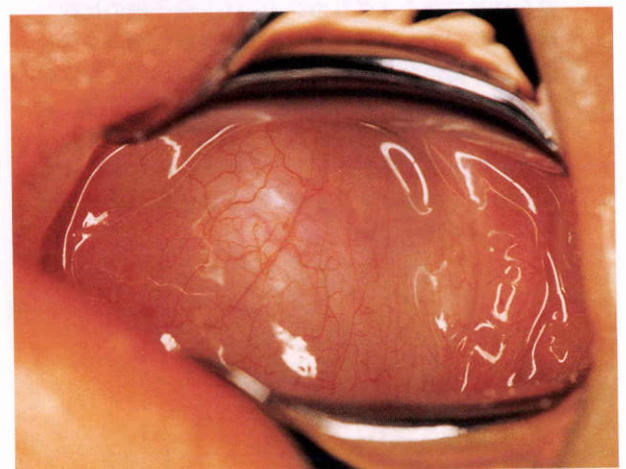


図40 図39の右眼。
 結膜囊内には眼球の組織はみられず、臨床的無眼球であるが、開眼中に泣くと結膜下に動く物が存在するように思われる。

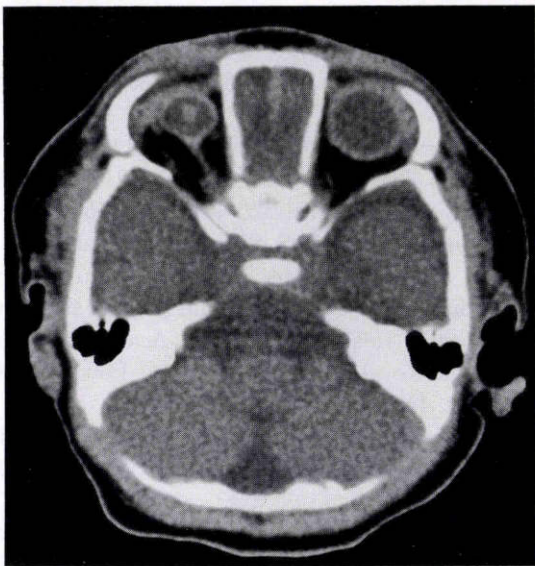


図41 右眼の眼部CT像。

水晶体と視神経の像がみられる。したがって、左眼と同様に胎生裂閉鎖不全による結果で、異常の発現時期が早く、程度も強かったため、強度の小眼球症になったものと考えられる。

れにもGAGの量的のみならず質的にも異常があり、これらが眼球被膜の正常な発育を阻害して小眼球に至る大きな原因と考える。

小眼球症の分類法を代表的な成書の記載に従って以下に示すと、Duke-Elder⁷⁾は、pure microphthalmos (nanophthalmos), colobomatous microphthalmos, complicated microphthalmos, microphthalmos as part of a syndrome に分け、complicated の中に白内障によるものなどを入れている。Sorsby⁸⁾は主に遺伝性小眼球を、anophthalmos-microphthalmos complex, pseudoglioma-microphthalmos, colobomatous microphthalmos, microphthalmos with non-colobomatous affections に分け、最後のものに白内障、色素変性、高度遠視を入れている。我が国で最初の窪田⁹⁾の分類は、廣瀬¹⁰⁾によりその欠点が指摘されているので省略するが、廣瀬¹⁰⁾の分類は、純粋小眼球、眼球組織の一部すなわち葡萄膜系の欠損する小眼球、眼瞼眼窩嚢腫を伴う小眼球、その他の種々なる先天眼異常を伴う小眼球、いわゆる臨床的無眼球とし、先天白内障によるものももちろん四番目の「その他」の中に入れている。これらの分類法は類似点もあり、いずれもそれなりに有用のことも多いが、すべて症状を主体にしたものである。Weissら¹⁸⁾⁸⁶⁾の simple microphthalmos⁸⁶⁾と complex microphthalmos¹⁸⁾という分類では、前者は真性小眼球症のことであり、後者はそれ以外のすべてを包括した大まかなものである。筆者は、従来からこれらの分類法には満足できず、1983年に一つの分類法を試み、翌年に発表した¹¹⁾。しかし、この段階では前眼部間葉発生症の症例の経験が少なく、また神経堤細胞の知識不足などもあって、不完全な

ものであることに気付いた。その後10年間さらに研究を続け、本論文で発表した分類を現時点での最終的なものにした。ただ、この分類は、臨床症状だけでは有用でない場合もあろうが、両眼の異常所見の比較、その発生原因の追求、全身異常との関連、とくに病理組織所見が得られた症例などには役立つことが多いと考える。しかし、いかなる疾患においても、完全な分類というものは少なく、今後の研究により、よりよい分類に改正されることを望んで止まない。

現在、先天異常の分野では、分子遺伝学がめざましい発展を遂げ、人類の幸福に寄与するところは極めて大きい。それには、先天異常の正しい診断という臨床的な裏付けが最も重要である。本論文で取り上げた小眼球は、比較的頻度の高い眼の先天異常であり、この中には先天異常全体を理解する上での基本的な事項のほとんどすべてが含まれ、それらの知識は他の多くの眼および全身の異常に遭遇した時、大いに役立つことを強調したい。

本論文は、第98回日本眼科学会総会(平成6年4月23日、於パシフィコ横浜)で特別講演として発表したものである。

本講演の機会を与えられた日本眼科学会評議員各位、座長の労を快くお引き受け下さった畏友宇山昌延教授、種々の便宜を与えて頂いた総会長所 敬教授に厚く御礼申し上げます。本論文で述べた眼先天異常の研究成果は、恩師故小島 克(名古屋大学)、故村上氏廣および亀山義郎(名古屋大学環境医学研究所)各名誉教授、故Theodore H. Ingalls教授(ペンシルベニア大学)のご指導、中島 章(順天堂大学)、塚原 勇(京都大学、関西医科大学)、植村恭夫(慶應義塾大学)各名誉教授の長年にわたる有益なご教示によるところが大きく、ここに衷心より感謝の意を表します。最後に、終始献身的に協力された白井正一郎助教授を始めとする共同研究者、および下記の研究協力者に深甚の謝辞を送ります。

研究協力者：湯口幹典、玉井一司、鈴木千尋、高橋亜紀、桜井英二、佐藤朝美、東本栄治、山本有香、戸田晶子、富田一之、野崎実徳、名古屋市立大学医学部眼科学教室同窓会、愛知県眼科医会有志。

本研究の一部は、文部省科学研究費一般研究A 56430034、05404059 および東海学術奨励金の援助を受けて行った。

文 献

- 1) **Deutschmann R**: Ueber Vererbung von erworbenen Augenerkrankungen bei Kaninchen. Klin Monatsbl Augenheilkd 18: 507—513, 1880.
- 2) **Pagenstecher HE**: Strahlenwirkung auf das fötale Auge. Ber Ophthalmol Ges Heidelberg 40: 447—456, 1916.
- 3) **Majima A**: Eye-abnormalities in mice embryos caused by X-radiation of mothers. On changes in the initial stage of development by irradiation on the 8th day of pregnancy. Jpn J Ophthalmol 5: 104—114, 1961.
- 4) **馬嶋昭生, 桜井恒良**: X線放射による実験的眼異常形成の研究(第2報). 眼紀 12: 166—171, 1961.

- 5) **Majima A**: Eye-abnormalities in mouse embryos and fetuses caused by X-radiation of mothers. Processes of production on case of exposure with 200 r on the 8th day of pregnancy. *Nagoya J Med Sci* 24: 171—186, 1962.
- 6) **馬嶋昭生**: X線放射による実験的眼異常形成の研究—妊娠第8日目被放射のハツカネズミ胚における眼異常の初期変化について—. *日眼会誌* 64: 2174—2185, 1960.
- 7) **Duke-Elder S**: Normal and abnormal development. Part 2. Congenital deformities. In: *Duke-Elder S (Ed): System of Ophthalmology, Vol III, Henry Kimpton, London, 488—493, 1964.*
- 8) **Sorsby A**: Some Types of Microphthalmos. In: *Ophthalmic Genetics, Butterworths, London, 22, 1970.*
- 9) **窪田芳福**: 先天性小眼球殊に其の合併症に関する統計的観察並びに遺伝に関する知見補遺. *日眼会誌* 43: 103—121, 1939.
- 10) **廣瀬金之助**: 眼の先天異常. 小眼球症, 金原出版, 東京, 150—199, 1979.
- 11) **馬嶋昭生**: 小眼球. 中島 章, 他 (編): *眼科診療 Questions & Answers, 遺伝, 東京, 六法出版社, 1042—1045, 1984.*
- 12) **村上氏廣**: 先天異常研究に必要な用語と定義. *先天異常* 14: 173—174, 1974.
- 13) *Dorland's Medical Dictionary. 27th Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1988.*
- 14) *Stedman's Medical Dictionary. 25th Ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.*
- 15) **Cassin B, Solomon SAB, Rubin ML (Eds)**: *Dictionary of Eye Terminology. 2nd Ed, Triad Publishing, Gainesville, 1990.*
- 16) **Barber AN**: *Embryology of the Human Eye. CV Mosby, St Louis, 1955.*
- 17) **Mann I**: *Developmental Abnormalities of the Eye. 2nd Ed, British Medical Association, London, 1957.*
- 18) **Weiss AH, Kousse BG, Ross EA, Longbottom J**: Complex microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 107: 1619—1624, 1989.
- 19) **Larsen JS**: The sagittal growth of the eye. IV. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. *Acta Ophthalmol* 49: 873—886, 1971.
- 20) **神野順子**: 小児眼の眼軸長測定に関する研究. 第1報 眼軸構成因子の成長勾配. *日眼会誌* 85: 993—1005, 1981.
- 21) **白井正一郎, 馬嶋昭生**: Fluorescein-Na 静注のマウス胎仔におよぼす影響. *眼紀* 26: 132—137, 1975.
- 22) **橋本 勝, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: Cyclophosphamideによる実験的眼形成異常の研究. *眼紀* 27: 42—47, 1976.
- 23) **白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 (I). 硝子体と視神経の形成異常について. *眼紀* 30: 487—493, 1979.
- 24) **湯口修次, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 (II). 主として前房形成異常について. *日眼会誌* 83: 1731—1741, 1979.
- 25) **白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 (III). 硝子体形成異常について. *日眼会誌* 84: 1497—1504, 1980.
- 26) **Majima A, Yuguchi S, Shirai S**: Eye abnormalities in mouse fetuses caused by simultaneous irradiation of X-ray and ultrasound. In: *The Cornea in Health and Disease. Academic Press and the Royal Society of Medicine, London, 1137—1141, 1981.*
- 27) **白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 (IV). 視神経乳頭部形成異常について. *眼紀* 32: 686—692, 1981.
- 28) **小野田和成, 馬嶋昭生, 小林久生, 湯口幹典**: 眼球および水晶体の発育に関する研究. *眼紀* 34: 838—841, 1983.
- 29) **白井正一郎, 大鹿 智, 湯口修次, 馬嶋昭生**: Ochratoxin Aによる眼形成異常に関する研究 (I). *日眼会誌* 88: 627—634, 1984.
- 30) **大鹿 智, 白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: Ochratoxin Aによる眼形成異常に関する研究 (II). 視神経無形成について. *眼紀* 35: 937—945, 1984.
- 31) **白井正一郎, 大鹿 智, 馬嶋昭生**: Ochratoxin Aによる眼形成異常に関する研究 (III). 前眼部形成異常について. *日眼会誌* 89: 753—760, 1985.
- 32) **二村健一, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: *Cts* マウスに及ぼす Ochratoxin Aの影響 (I). *眼紀* 38: 1060—1065, 1987.
- 33) **大鹿 智, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: Ochratoxin Aによる眼形成異常に関する研究 (IV). マウス胎仔の視神経乳頭部形成異常について. *日眼会誌* 92: 414—422, 1988.
- 34) **二村健一, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: *Cts* マウスに及ぼす Ochratoxin Aの影響 (II). 水晶体嚢形成異常について. *日眼会誌* 92: 462—467, 1988.
- 35) **長坂 誠, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: Diphenylhydantoinによる眼形成異常に関する研究. *眼紀* 40: 297—2931, 1989.
- 36) **森 宏明, 佐野雅洋, 白井正一郎, 馬嶋昭生**: 妊娠マウスへのエタノール投与による胎仔の眼形成異常. *眼紀* 42: 1458—1463, 1991.
- 37) **小林久生, 馬嶋昭生, 橋本 勝**: *Cts* マウスの小眼球症発現機序に関する研究 (第1報). *眼紀* 32: 680—685, 1981.
- 38) **Kobayashi H**: Genetic and morphological studies on congenital cataract and microphthalmia (Cts) in mice. *Cong Anom* 20: 391—398, 1980.
- 39) **小林久生, 馬嶋昭生, 有竹俊明, 桑山正美**: 白内障と過酸化脂質に関する研究 (III). *Cts* geneによるマウスの遺伝性白内障と過酸化脂質の動態について. *日眼会誌* 85: 901—906, 1981.
- 40) **湯口修次, 馬嶋昭生, 白井正一郎, 湯口幹典**: 優性小眼症マウス (Eye lens obsolescence, *Elo*) における水晶体・硝子体形成異常. *日眼会誌* 89: 1104—1110, 1985.

- 41) **Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP**: Pattern of malformations in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1: 1267—1271, 1973.
- 42) **Altman B**: Fetal alcohol syndrome. *J Pediatr Ophthalmol* 13: 255—258, 1976.
- 43) **Stroemland K**: Ocular involvement in the fetal alcohol syndrome. *Surv Ophthalmol* 31: 277—284, 1987.
- 44) **Rosett HL**: A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 4: 119—122, 1980.
- 45) **Waring GO**: Congenital and neonatal corneal abnormalities. In: Leibowitz HW (Ed): *Corneal Disorders. Clinical Diagnosis and Management*. WB Saunders, Philadelphia, 29—56, 1984.
- 46) 尾関年則, 白井正一郎, 佐野雅洋, 馬嶋昭生: 後部胎生環の臨床的検討. *臨眼* 48: 1095—1098, 1994.
- 47) **Axenfeld T**: Embryotoxon corneae posterius. *Dtsch Ophthalmol Ges.* 42: 301—302, 1920.
- 48) **Henkind P, Siegel IM, Carr RE**: Mesodermal dysgenesis of the anterior segment: Rieger's anomaly. *Arch Ophthalmol* 73: 810—81, 1965.
- 49) **Shields MB**: Axenfeld-Rieger syndrome. In: Ritch R, et al (Eds): *The Glaucoma*. Vol 2. CV Mosby, St. Louis, 885—895, 1989.
- 50) 尾関年則, 佐野雅洋, 森 宏明, 白井正一郎, 馬嶋昭生: 神経堤細胞遊走不全と前眼部形成異常. *臨眼* 45: 1419—1423, 1991.
- 51) **Peters A**: Ueber angeborene Defektbildung der Descemetischen Membran. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 44: 27—40, 1906.
- 52) 佐野雅洋, 尾関年則, 白井正一郎, 馬嶋昭生: Peters奇形における角膜混濁の臨床経過. *臨眼* 48: 995—999, 1994.
- 53) 大島 寛, 吉田豊彦, 狗田忠義: マウスの小眼球症をとまなう遺伝的白内障について. *実験動物* 17: 91—96, 1968.
- 54) 鈴木 敬, 白井正一郎, 馬嶋昭生: 胎生裂の閉鎖機序に関する形態学的研究 (I). *日眼会誌* 92: 238—242, 1988.
- 55) 鈴木 敬, 白井正一郎, 馬嶋昭生: 胎生裂の閉鎖機序に関する形態学的研究 (II). 電子顕微鏡所見についての検討. *日眼会誌* 93: 247—253, 1989.
- 56) **Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL**: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99: 223—227, 1981.
- 57) 片山真理子, 尾関年則, 馬嶋昭生: CHARGE associationの6例. *臨眼* 44: 1745—1749, 1990.
- 58) **Hirabayasi Y, Yamada K**: Efficient histochemical methods for detection of acidic glycoconjugates by means of sensitized diamine procedures. *Connective Tissue* 22: 39—40, 1991.
- 59) **Hirabayasi Y**: Light microscope detection of acidic glycoconjugates with sensitized diamine procedures. *Histochem J* 24: 409—418, 1992.
- 60) 平林義章, 磯貝文典, 山田和順: 結合組織酸性複合糖質の光顕組織化学における酵素消化法の活用法. *Connective Tissue* 24: 193—197, 1992.
- 61) 織田銃一, 渡辺智正, 近藤恭司: 突然変異により生じた優性小眼球症マウスについて. *遺伝学雑誌* 46: 433—434, 1971.
- 62) 織田銃一, 渡辺智正, 近藤恭司: 資源突然変異により生じたマウスの優性小眼球症 (*Eye Lens Obsolescence, Elo*) について. *環研年報* 26: 165—167, 1975.
- 63) 織田銃一, 亀山義郎: 優性小眼球症マウス (*Elo*) における水晶体の形態形成異常について (第1報). *環研年報* 26: 168—169, 1975.
- 64) 織田銃一, 亀山義郎: 優性小眼球症マウス (*Elo*) における水晶体の形態形成異常について (第2報). *環研年報* 27: 191—192, 1976.
- 65) 白井正一郎: 眼先天異常と遺伝子. 眼先天異常の成立機序. *日眼会誌* 95: 1206—1237, 1991.
- 66) **Brockhurst RJ**: Nanophthalmos with uveal effusion. A new clinical entity. *Arch Ophthalmol* 93: 1289—1299, 1975.
- 67) **Ryan EA, Zwaan J, Chylack LT**: Nanophthalmos with uveal effusion. Clinical and embryologic considerations. *Ophthalmology* 89: 1013—1017, 1982.
- 68) 阿部修助: 日本人小児の眼軸長に関する研究. 第2報. 小児の眼軸長の成長について. *日眼会誌* 83: 1666—1678, 1979.
- 69) 立神英宣, 文 順永, 山本 節: 小児の眼軸長について. *眼紀* 31: 574—578, 1980.
- 70) **Duke-Elder S, Cook C**: Normal and abnormal development. Part 1. Embryology. In: Duke-Elder S (Ed): *System of Ophthalmology*. Vol III, Henry Kimpton, London, 306, 1963.
- 71) **Aschenheim E**: Schaedigung einer menschlichen Frucht durch Roentgenstrahlen. *Arch Kinderheilkd*, 1920. 館野之男訳編: 原典放射線障害 1896—1944年の資料から. V. 胎児の放射線障害. 東京大学出版会, 東京, 198—213, 1988から引用.
- 72) **Gregg NM**: Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Austr* 3: 35—46, 1941.
- 73) **Cook CS, Nowotny AZ, Sulik KK**: Fetal alcohol syndrome. Eye malformations in a mouse model. *Arch Ophthalmol* 105: 1576—1581, 1987.
- 74) **Martin XD, Rabineau PA**: Dysgenese de la crete neurale, de l'ectoderme, du mesoderme et syndrome alcoolique foetal. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 196: 279—284, 1990.
- 75) **Chan T, Bowell R, O'Keefe M, Lanign B**: Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. *Br J Ophthalmol* 75: 524—526, 1991.
- 76) **Neural crest cells and congenital anomalies**. *Cong Anom* 33: 256—257, 1993.
- 77) **Ikeda T**: Involvement of neural crest cells in normal and abnormal cardiovascular development. *Cong Anom* 33: 257, 1993.
- 78) 植村恭夫: 網膜・硝子体の発育期における特殊性. *日眼会誌* 90: 1—24, 1986.

- 79) 小柳美三：葡萄膜及ビ視神經ニ於ケル欠損症（コロボーム）並ビニ眼窩囊腫ヲ伴フ小眼球ノ成立ニ関スル胎生學的研究。日眼会誌 18：963—1044, 1914.
- 80) Hero I： Optic fissure closure in the normal cinnamon mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 31：197—219, 1990.
- 81) 浜口博史，宇治幸隆，高橋裕忠，久瀬真奈美，櫻井實：臨床的無眼球症を発端者として発見された眼先天異常の一家系。眼紀 45：898—902, 1994.
- 82) Warburg M： Update of sporadic microphthalmos and coloboma. Ophthalmic Paediatr Gene 13：111—122, 1992.
- 83) Perris R, Johansson S： Amphibian neural crest cell migration on purified extracellular matrix components: A chondroitin sulfate proteoglycan inhibits locomotion on fibronectin substances. J Cell Biol 105：2511—2521, 1987.
- 84) 福地健郎，沢口昭一，本田徳弼，齋藤達也，飯塚裕子，岩田和雄，他：Nanophthalmosの1例の強膜に見られたプロテオグリカンの異常について。日眼会誌 97：260—267, 1993.
- 85) 田上伸子，宇山昌延，山田佳苗，湖崎 淳，大熊 紘，友田隆子：Uveal effusion, 強膜の組織学的所見。日眼会誌 97：268—274, 1993.
- 86) Weiss AH, Kousseff BG, Ross EA, Longbottom J： Simple microphthalmos. Arch Ophthalmol 107：1626—1630, 1989.
-