

緑内障を伴う Axenfeld-Rieger 症候群三世代にわたる一家系

—房水動態の検討—

林 みゑ子, 伊野田 繁

自治医科大学眼科学教室

要 約

緑内障を発症した Axenfeld-Rieger 症候群の 21 歳女性の発端者から、家族調査によって三世代にわたる同症候群 4 症例を経験した。4 症例とも緑内障を発症していたが、緑内障発症時期は様々であった。このうち、10 代以降に緑内障を発症した 3 症例 5 眼にフルオロフォトメトリーを行い、房水動態を検討した。5 眼の基礎房水産生量は 4.18 ± 1.13 (平均値 $\pm$ 標準偏差) $\mu\text{l}/\text{min}$ であり、特に房水産生量の低下はみられず、むしろ産生量増加の傾向にあった。しかし、5 眼のうち経線維柱帯流出

率が低下していた 3 眼の経ぶどう膜強膜流出量は、全房水流出量の約 61% を占めており、低下した経線維柱帯流出率を補うために、この流出量が増加している可能性が示唆された。(日眼会誌 98: 584—589, 1994)

キーワード: Axenfeld-Rieger 症候群, 緑内障, フルオロフォトメトリー, 経ぶどう膜強膜流出量

Glaucoma with Axenfeld-Rieger Syndrome in Three Generations
Aqueous Humor Dynamics

Mieko Hayashi and Shigeru Inoda

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

A 21-year-old woman was diagnosed as having glaucoma associated with Axenfeld-Rieger syndrome. Her family was examined and 3 additional patients with Axenfeld-Rieger syndrome were found in three generations. All of them had glaucoma with various types of onset. Aqueous humor dynamics were studied in 5 eyes of 3 patients using fluorophotometry. The basic secretion of aqueous humor in 5 eyes was $4.18 \pm 1.13 \mu\text{l}/\text{min}$. Averaged uveoscleral outflow in 3 eyes with low tran-

strabacular outflow facility was 61% of total aqueous outflow. It appeared that uveoscleral outflow was increased to compensate for the impaired transtrabacular outflow route. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 584—589, 1994)

Key words: Axenfeld-Rieger syndrome, Glaucoma, Fluorophotometry, Uveoscleral outflow

I 緒 言

Axenfeld-Rieger 症候群はしばしば緑内障を合併する。その発症率は約 50% といわれており¹⁾, Axenfeld-Rieger 症候群の緑内障患者の線維柱帯切除術の際に得られた線維柱帯組織には、病理組織学的に正常の線維柱帯組織および Schlemm 管はみられなかったと報告されている¹⁾。しかし、隅角鏡検査で Axenfeld-Rieger 症候群

に特有の隅角所見がありながら、なぜある患者には緑内障が発症し、なぜある患者には緑内障が発症しないのか、Axenfeld-Rieger 症候群の緑内障の発症メカニズムは未だ明確ではない。今回、我々は Axenfeld-Rieger 症候群の一家系三世代にわたる 4 症例を経験し、房水動態の検討も加えたので報告する。

別刷請求先: 〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学眼科学教室 林 みゑ子
(平成 5 年 11 月 9 日受付, 平成 6 年 1 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Mieko Hayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi-ken 329-04, Japan

(Received November 9, 1993 and accepted in revised form January 28, 1994)

II 症 例

症例1：発端者は21歳女性で、初診は1991年4月18日、右眼視力低下を主訴に近医を受診したところ、高眼圧（右36 mmHg、左28 mmHg）で当科紹介となった。眼所見は、視力：右s1（+）、左0.8（ 1.2×-0.5 D $\ominus$ cyl-1.0 DA 100°）、眼圧：右22 mmHg、左17 mmHg（近医から処方チモロール（0.5%）とジビヴェフリン（0.1%）点眼下）、眼位：15°の右外斜視で、角膜は両眼とも径12 mmで特に異常はなく、前房は深く清明であった。両眼の隅角には後部胎生環がみられ、全周にわたって虹彩索状物が後部胎生環に密に付着していた（図1）。虹彩の形成は正常で、中間透光体に異常はなかった。眼底は両眼とも網膜に異常はなかったが、右眼の視神経乳頭はC/Dほぼ1.0の陥凹であった（図2）。左眼の視神経乳頭の陥凹はC/D 0.3と正常範囲であり（図2）、視野も正常範囲であった。全身所見としては、症例1は特異な顔貌をしており、口腔外科で精査したところ、上顎低形成、前歯部反対咬交、円錐歯（上2/2）が認められた。以上の眼および全身所見から、症例1をAxenfeld-Rieger症候群と診断した。現在まで左眼はチモロール0.5%点眼で眼圧コントロールは良好に保たれている。

Axenfeld-Rieger症候群は常染色体優性遺伝形式をとるため、同症候群と診断がついた時点で症例1の家族調査を行った。症例1には両親と兄2人があり、家族4人全員を検査したところ、父親と長兄の2人がAxenfeld-Rieger症候群と判明した（図3）。また、経過観察中に症例2の長兄に第一子が誕生したが、この兄もAxenfeld-Rieger症候群を発症していた（図3）。全症例が緑内障を合併していた。以下にそれぞれの症例および経過を示す。

症例2：28歳、症例1の長兄で10年近く両眼に時々虹輪視を自覚していたが放置していた。初診は1991年5月27日で、眼所見は、視力：右1.2（ 1.5×-0.5 D）、左0.5（ $1.2 \times$ cyl-1.25 DA 75°）、眼圧：右42 mmHg、左42 mmHgで、両眼隅角には症例1と同様の後部胎生環および密な虹彩索状物がみられた（図4）。両眼とも虹彩には軽度の低形成がみられ、瞳孔縁にぶどう膜外反もみられた（図5）。中間透光体に異常はなかった。眼底は視神経乳頭の萎縮が著明で、右眼C/D 0.8、左眼C/D 0.95の陥凹であった（図6）。視野測定では特に左眼に進行した狭窄が検出された。全身所見としては、症例1とよく似た中顔面低形成の顔貌を呈していた。両眼とも緑内障点眼薬、炭酸脱水酵素阻害剤内服にもかかわらず眼圧コントロールが不良なため、1993年6月29日左眼の、同年9月28日に右眼の線維柱帯切除術を行った。術後眼圧コントロールは良好である。

症例3：55歳、症例1の父である。17歳頃から左眼霧視（10分位）が年に数回あったが、50歳頃でこの症状は消失したという。初診は1991年7月10日で、眼所見は、

視力：右1.2（矯正不能）、左0.5（ $1.2 \times +0.5$ D）、眼圧：右19 mmHg、左22 mmHgで、両眼隅角には症例1と同様の後部胎生環がみられた（図7）。しかし、虹彩索状物は右眼にはみられず左眼に一部認められるのみであった。両眼とも虹彩には軽度の低形成がみられたが、瞳孔縁にぶどう膜外反はなかった。中間透光体に異常はなく、眼底は視神経乳頭右眼C/D 0.7、左眼C/D 0.9の陥凹であった（図8）。視野測定で右眼にマリOTT盲点の拡大、左眼に進行した狭窄が検出された。全身所見としては、症例1とよく似た中顔面低形成の顔貌を呈していた。初診時から両眼眼圧が22 mmHg以下であったため、眼圧の日内変動を測定したが、最高眼圧は、右眼が14 mmHg、左眼が19 mmHgで、いわゆる正常眼圧緑内障が疑われた。しかし、その後の経過観察中、冬期に左眼眼圧が24～25 mmHgを示すことが数回あり、症例3の緑内障はやはり症例1、2と同様のものと考えられた。現在、左眼にチモロール0.5%点眼を開始し、眼圧コントロールは良好である。

症例4：症例2の第1子で、両親は生後1か月頃から外斜視に気づいていたが、生後6か月で初めて当科を受診した。初診は1993年3月3日で、眼所見は、眼位30°の外斜視で、角膜径：右眼12.5 mm、左眼13.0 mm、眼圧：右27 mmHg、左27 mmHg（トリクロフォス鎮静下）で、前房は非常に深く、両眼隅角には症例2と同様の後部胎生環および虹彩索状物がみられた。中間透光体に異常はなく、眼底は両眼視神経乳頭C/D 0.5の陥凹部が蒼白色の、先天緑内障に特徴的な視神経乳頭所見であった。Axenfeld-Rieger症候群に伴う先天緑内障の診断のもとに1993年5月18日に左眼に、同年6月1日に右眼に線維柱帯切開術を行った。現在、両眼の眼圧は無治療で12～15 mmHgにコントロールされ、両眼視神経乳頭陥凹もC/D 0.3に改善されている。

III フルオロフォトメトリー

1. 方 法

症例1、2、3にフルオロフォトメトリーを行い、房水動態を検討した。症例1は内服薬は使用していないので、光覚弁の右眼のみに点眼薬を1か月wash-outしたのちに、また症例2は線維柱帯切除術手術前に、両眼の点眼薬を1か月および内服薬を3日間wash-outした後に、症例3はまだ無治療の時点で両眼にフルオロフォトメトリーを行い、以上計3症例5眼にフルオロフォトメトリーが可能であった。3症例ともフルオロフォトメトリー施行に関しては十分な説明の後に同意を得た。

フルオロフォトメトリー法の概略²³⁾は、まず、朝6時に両眼フルオレセイン液（0.5%）を5分毎に6回点眼し、6時間後から角膜と前房内のフルオレセインをフルオロフォトメーター（Fluorotoron Master®：Coher-

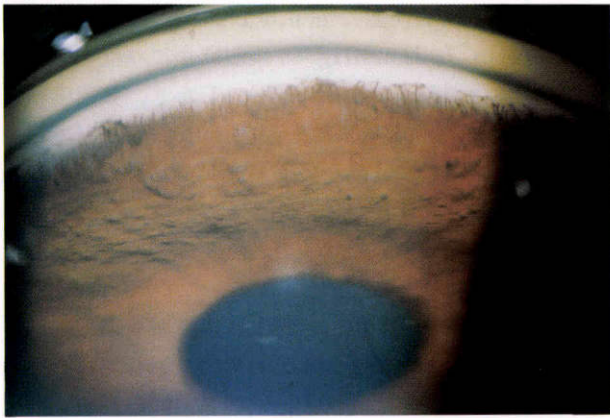


図1 症例1の隅角。
後部胎生環に多数の虹彩索状物が付着している。

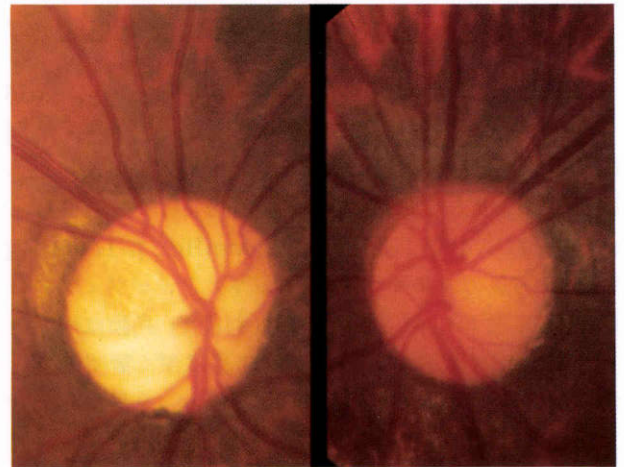


図2 症例1の視神経乳頭。
左が右眼、右が左眼。

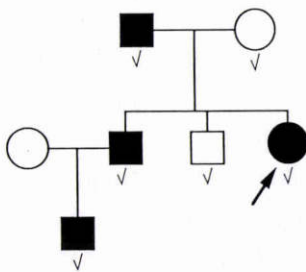


図3 家系図。
矢印：発端者，✓：眼科検査済み

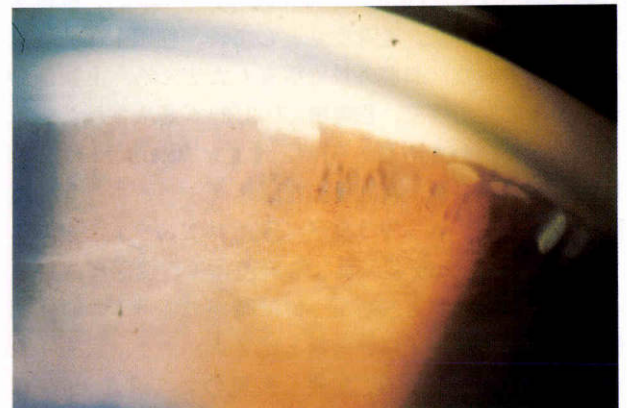


図4 症例2の隅角。
後部胎生環に多数の虹彩索状物が付着している。

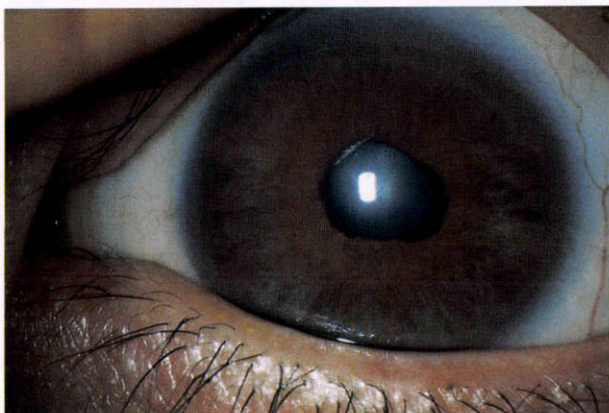


図5 症例2の前眼部。
虹彩の軽度萎縮とぶどう膜外反がみられる。

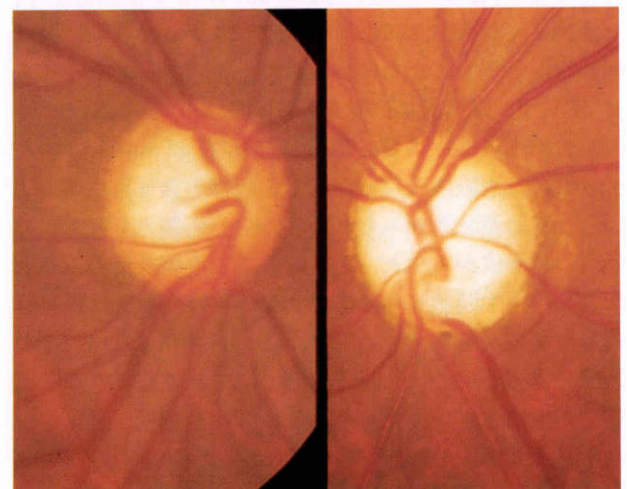


図6 症例2の視神経乳頭。
左が右眼、右が左眼。

ent, USA) で経時的に測定して基礎房水産生量 (F_p) を測定した。眼圧をニューモトノメーター (Pneumatograph®: Alcon, USA) で測定後、アセタゾラマイド 500 mg 内服および両眼に 1 回チモロール (0.5%) を点眼して房水産生量を低下させ、眼圧を下降させた。アセタゾ

ラマイド内服後 1 時間毎に計 3 回低下した房水産生量 ($F_{p'}$) をフルオロフォトメーターにより、また下降した眼圧 (IOP') をニューモトノメーターで測定すると、

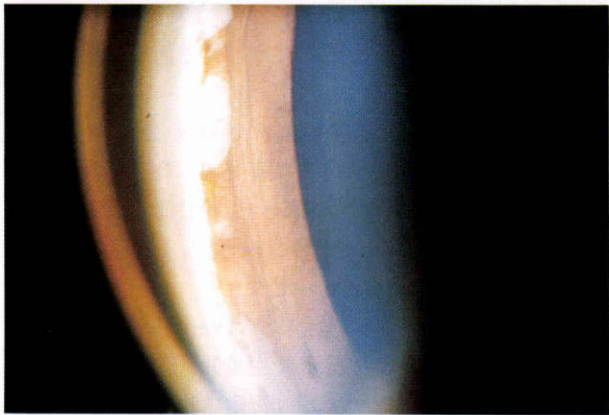


図 7 症例 3 の隅角。
後部胎生環に虹彩索状物が局限して付着している。

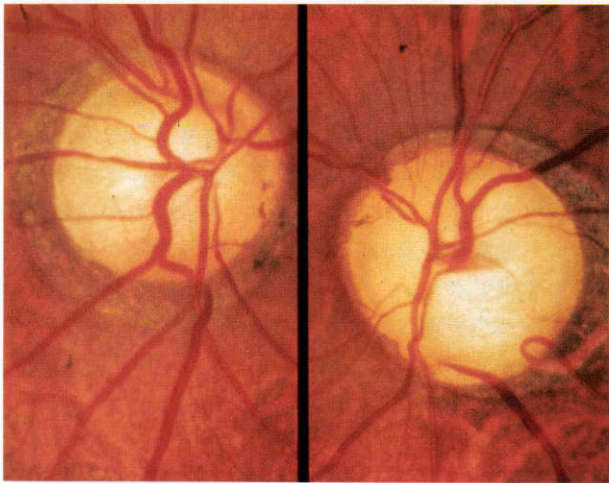


図 8 症例 3 の視神経乳頭。
左が右眼，右が左眼。

表 1 症例 1, 2, 3 のフルオロフォトメトリーによる房水動態

症例	眼	Fp	Ftr	Fu		Ctr	Ctot
		$\mu\text{l/min}$				$\mu\text{l/min/mmHg}$	
症例 1	右	3.04	1.56	1.48	(49%)*	0.11	0.10
症例 2	右	5.17	1.27	3.90	(75%)	0.05	0.08
	左	5.45	2.20	3.29	(60%)	0.07	0.13
症例 3	右	3.82	3.01	0.81	(21%)	0.55	0.33
	左	3.21	1.87	1.34	(42%)	0.27	0.20
平均		4.18	2.06	2.08	(49%)	0.22	0.17
(SD)		(1.13)	(0.63)	(1.41)	(20%)	(0.21)	(0.10)

*Fu の Fp に占める割合

Fp：房水産生量 Ftr：経線維柱帯流出量 Fu：経ぶどう膜強膜流出量 Ctr：経線維柱帯流出率 Ctot：トノグラフィの C 値

$(Fp-Fp')/(IOP-IOP')$ が経線維柱帯流出率 (Ctr) となる。アセダゾマイド内服後 2 時間目と 3 時間目の Ctr の平均値を Goldmann の房水動態の変法式，すなわち $Fp=Ftr+Fu=Ctr(IOP-Pev)+Fu$ ；Fp：房水産生量，Ftr：経線維柱帯流出量，Fu：経ぶどう膜強膜流出量，

Ctr：経線維柱帯流出率，IOP：眼圧，Pev：上強膜静脈圧に代入して，経ぶどう膜強膜流出量 (Fu) を求めた。なお，ニューモトノメーターは定期的に Goldmann 圧平眼圧計で測定した眼圧値と比較して精度を確認した。

フルオロフォトメトリー終了時にはトノグラフィーを行い全流出能 (C 値) も求めた。

各症例とも上強膜静脈圧測定計 (Episcleral Venomanometer®：Eye Tech, USA) を用いて上強膜静脈圧を測定した。

2. 結 果

表 1 に示す。測定された上強膜静脈圧は 7.9 ± 0.5 (平均値±標準偏差) mmHg であり，房水動態の計算式では上強膜静脈圧として 8 mmHg の値を用いた。

IV 考 按

Axenfeld-Rieger 症候群に合併する緑内障は，その発症が生下時からよりもむしろ 10 代，20 代になってからが多いと報告されている¹⁾。今回我々の経験した Axenfeld-Rieger 症候群の三世代にわたる 4 症例のうち，症例 1 の発端者および症例 2 は虹輪視を自覚した時期から判断すると，10 代後半から高眼圧が持続していたと考えられ，症例 3 は家族調査により 55 歳にして初めて視神経萎縮が発見され，症例 4 は乳児期に発症と，三世代の緑内障の発症時期は様々であった。しかし，症例 3 は両眼に緑内障性視神経乳頭萎縮がみられるものの，初診時から両眼眼圧は正常範囲であり，眼圧日内変動の検査からも正常眼圧緑内障の可能性が強く疑われる状況であった。ところが，冬期に数回左眼圧が 25 mmHg 前後に上昇することがあり，過去に左眼に霧視を自覚した時期があったことも考慮すると，やはり左眼の視神経萎縮は高眼圧によるものと考えられる。よって，左眼の状態から右眼の視神経萎縮も同様の高眼圧によるものとする。過去に一時期高眼圧期があり，このために視神経萎縮が起こったが，何らかの機序で眼圧が正常範囲に戻ったという可能性は否定出来ない。これまで Axenfeld 症候群の眼に自然に濾過胞が出来て低眼圧を示していたという報告⁴⁾があるが，症例 3 の両眼の輪部に特に濾過胞などはみられず，症例 3 の眼圧コントロールにどのような機序が働いているのかは興味深い。また，Axenfeld-Rieger 症候群の緑内障合併頻度は約 50% であるが¹⁾，これは固有の隅角所見があっても約半数の者は緑内障を発症しないということでもある。Axenfeld-Rieger 症候群の緑内障患者の隅角の病理組織学的検索では，異常な線維柱帯組織や Schlemm 管がみられたと報告されているが¹⁾，Axenfeld-Rieger 症候群の房水動態についてはこれまで報告されていない。今回緑内障を発症した一家系のうち，無治療下にフルオロフォトメトリーが可能であったのは 5 眼であり，統計学的には決して十分な数ではないが，Axenfeld-Rieger 症候群の患者の房水動態を

測定すること自体まれな可能性であるので、若干の考察を加えてみたい。

高眼圧を示した症例1, 2の3眼は、いずれもフルオロフォトメトリーでの経線維柱帯流出率 (Ctr) もトノグラフィーでのC値も低値で、明らかに縫維柱帯からの房水排出能力の低下を示していたが、これは正常な線維柱帯組織がないと考えれば妥当である。しかし、線維柱帯からの流出機能が低下すると、本来なら眼圧が上昇するはずであるが、そこに何らかの補償作用が働いて一定期間眼圧が正常範囲に保たれるとするならば、この可能性を説明する機序としては房水産生量低下 (Fp ↓) か、経ぶどう膜強膜流出量増加 (Fu ↑) か、上強膜静脈圧低下 (Pev ↓) のいずれかもしくは組み合わせとなる。

まず、基礎房水産生量に関しては、5眼で平均 $4.18 \mu\text{l}/\text{min}$ であった。少なくとも今回の5眼においては房水産生量の低下はみられず、むしろ房水産生量は増加していると考えられる。

これまでヒトの経ぶどう膜強膜流出量 (Fu) が房水全体の流出量のうち、どのくらいの比率を占めているかの報告は、この経ぶどう膜強膜流出量を非侵襲的に直接測定する方法がなかったために、1971年にBillら⁵⁾が眼球摘出前の2眼を侵襲的に測定した報告があるのみであるが、経ぶどう膜強膜流出量 (Fu) はそれぞれ房水全流出量の4% (64歳)と14% (54歳)を占めていたと報告されている。今回使用した非侵襲的に経ぶどう膜強膜流出量を測定するフルオロフォトメトリー法はGoldmannの房水動態の変法に基づいた計算法であり、房水産生低下量と眼圧下降値を基にCtrを計算して各々のファクターの値を求める方法である。このフルオロフォトメトリー法による正常若年成人ボランティア (平均年齢 23.4 ± 0.5 歳) 17眼の房水動態測定では (著者未発表データ、上強膜静脈圧として 8 mmHg を使用)、Fp: $3.74 \mu\text{l}/\text{min}$, Ftr: $2.59 \mu\text{l}/\text{min}$, Fu: $1.15 \mu\text{l}/\text{min}$, Ctr: $0.39 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ であり、経ぶどう膜強膜流出量 (Fu) は房水産生量の31%を占めていた。同様のフルオロフォトメトリー法で正常人眼の房水動態をTorisら⁶⁾が報告しているが、報告値を上強膜静脈圧値 8 mmHg で計算すると、経ぶどう膜強膜流出量の全房水流出量に対する比率は32%となって、我々のデータと良く近似している。経ぶどう膜強膜流出量の比率が約30%というのはBillら⁵⁾の報告値に比べて大きい。Billらが報告した2眼は悪性黒色腫のため眼球摘出直前の眼であり、正常な眼生理状態とはいえ、単純な比較は困難である。また、房水産生量は加齢とともに若干低下することが報告⁷⁾されているが、経ぶどう膜強膜流出量も年齢でその房水流出量に占める比率が異なる可能性は十分に考えられる。今回のAxenfeld-Rieger症候群のうち、高眼圧を呈した症例1, 2の3眼では経ぶどう膜強膜流出量の比率がそれぞれ49, 75, 60%で平均61%と非常に

増加しており、眼圧上昇時に経ぶどう膜強膜流出量が眼圧の恒常状態を維持するために増加するという仮説を支持するものかも知れない⁸⁾。

ヒトの正常上強膜静脈圧は、これまでの報告では $7.6 \sim 11.6 \text{ mmHg}$ までと^{9)~12)}幅がある。今回は実際に測定した値は平均して約 8 mmHg で、同じ測定計を用いた正常人の報告値 7.6 mmHg ⁹⁾にほぼ等しく、特に上強膜静脈圧の低下はみられなかった。

以上から、今回我々が経験したAxenfeld-Rieger症候群の一家系3症例では、房水産生量低下 (Fp ↓) および上強膜静脈圧の低下 (Pev ↓) は否定され、経ぶどう膜強膜流出量が増加 (Fu ↑) している可能性が強く示唆された。

加えて症例3の場合は、房水動態のパターンは正常範囲と考えられ、隅角鏡では明らかに線維柱帯部は異常にみえるものの、フルオロフォトメトリーでもトノグラフィーでもCtrおよびC値は正常であり、線維柱帯を通しての房水の排出能力は十分にあると考えられる。特に右眼のように眼圧は正常だが、視神経乳頭には明らかに緑内障性変化がみられるケースは、過去に虚血性の発作もなく、他眼の経過から過去に実際眼圧が高かった可能性を否定はできない。Axenfeld-Rieger症候群に伴う緑内障の一つの表現型として、今後注意深く経過観察して行く予定である。

清水晃幸教授のご校閲に深謝いたします。

文 献

- 1) Shields MNB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R: Axenfeld-Rieger syndrome. A spectrum of developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 29: 387-409, 1985.
- 2) Hayashi M, Yablonski ME, Novack GD: Trabecular outflow facility determined by fluorophotometry in human subjects. *Exp Eye Res* 48: 621-625, 1989.
- 3) Hayashi M, Yablonski ME, Mindel JS: Methods for assessing the effects of pharmacologic agents on aqueous humor dynamics. In: Trasman W, et al (Eds): *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. J.B. Lippincotts Company, Philadelphia, Vol 1: Chap 25, 1-9, 1990.
- 4) Nemet P, Bracha R, Lazar M: Spontaneous filtering blebs in Axenfeld syndrome. *Am J Ophthalmol* 76: 590-591, 1973.
- 5) Bill A, Phillips CI: Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res* 12: 275-281, 1971.
- 6) Toris CB, Wang YL, Yablonski ME: Effects of epinephrine on aqueous humor dynamics measured by fluorophotometry in normal humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 (Suppl): 868, 1991.
- 7) Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth WW: The effect of age on aqueous humor formation in man.

- Ophthalmology 88: 283—287, 1981.
- 8) **Bito LZ**: Glaucoma: A physiologic perspective with Darwinian overtones. *J Glaucoma* 1: 193—205, 1992.
- 9) **Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE**: A practical venomanometer. *Arch Ophthalmol* 101: 1447—1449, 1983.
- 10) **Phelps CD, Armaly MF**: Measurement of episcleral venous pressure. *Am J Ophthalmol* 85: 35—42, 1978.
- 11) **Talusan ED, Schwartz B**: Episcleral venous pressure: Differences between normal, ocular hypertensive and primary open angle glaucomas. *Arch Ophthalmol* 99: 824—828, 1981.
- 12) **Linner E**: The outflow pressure in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 33: 101—116, 1955.
-