

らい臨床的治癒期の眼病理組織学的研究

—第 1 報 光学顕微鏡的所見—

岡 野 美 子

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

らいの剖検眼 16 例 29 眼（活動期 2 例 4 眼，臨床的治癒期 14 例 25 眼）の臨床経過と光学顕微鏡による病理組織像を検討した。臨床経過から，虹彩毛様体炎の合併がらい腫型には多かったが，類結核型には認めなかった。顔面神経麻痺による兎眼性角膜炎は，両型に認められた。また，組織学的には角膜らい腫と虹彩および毛様体の泡沫細胞が特徴的であった。それらを認めた 5 症例の剖検時に得た試料に対して抗酸菌染色と免疫組織化学による検討を行った。抗酸菌染色と抗 BCG 抗体による免疫組織化学的染色の結果は一致しており，活動期 2 症例のら

い腫および泡沫細胞は陽性であった。一方，臨床的治癒期の 3 症例の泡沫細胞は陰性であり，らい菌の抗原性を有していないことが示された。また，全例抗マクロファージ抗体に陽性であり，マクロファージ由来のものが多くと考えられたが，リゾチーム， $\alpha 1$ アンチトリプシンには陰性で活性は弱いことが推察された。（日眼会誌 98：801—806，1994）

キーワード：らい，剖検眼，泡沫細胞，免疫組織化学

Ocular Histopathological Studies in Leprosy in the Silent Stage

—I. Light Microscopic Feature—

Yoshiko Okano

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

Eyes from autopsy cases of leprosy patients (29 eyes from 16 cases) were examined histologically. In some cases immunohistochemical methods were used. In the lepromatous type, ocular complications such as keratitis and iridocyclitis were often found. In the tuberculoid type, such complications were seldom encountered. In the active stage, lepra cells and “foamy cells” showed positive reaction to acid-fast staining and anti-BCG antibody but in the silent stage they did not react. All foamy cells in

both the active and the silent stage showed positive reaction to KP1, but they did not react to lysozyme or $\alpha 1$ -antitrypsin. These results suggest that the foamy cells originated from macrophages, but that their biological activity was low. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 801—806, 1994)

Key words: Leprosy, Autopsied eye, Foamy cells, Immunohistochemistry

I 緒 言

らいはらい菌によって起こる慢性感染症であり，らい腫型 (lepromatous type)，類結核型 (tuberculoid type) の二病型と境界群 (borderline group)，未定型群 (indeterminate group) の二群に大別され，いずれの型も眼合併症の発生率が高い。現在，日本では臨床的治癒患者

がほとんどであるが，後遺症のため視機能に高度の障害を来しているものが多い。らい活動期の病理組織学的報告は多い¹⁾が，臨床的治癒期の報告は少ない。臨床的治癒期の病理学的検討は，らいがどのように治癒しているかを知るうえで意味があると思われる。そこで今回，剖検眼球標本について光学顕微鏡による検索と一部に免疫組織学的検討を行ったので臨床経過とあわせて報告する。

別刷請求先：700 岡山県岡山市鹿田町 2—5—1 岡山大学医学部眼科学教室 岡野 美子

（平成 5 年 12 月 21 日受付，平成 6 年 3 月 28 日改訂受理）

Reprint requests to: Yoshiko Okano, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho Okayama-shi, Okayama-ken 700, Japan

（Received December 21, 1993 and accepted in revised form March 28, 1994）

II 対象および方法

対象は、国立療養所邑久光明園における剖検眼 16 例 29 眼である。構成はらい腫型 10 例 18 眼、類結核型 6 例 10 眼で、死亡年齢は 59～80 歳(平均 72 歳)である。個々の死亡年齢、性別、眼科臨床診断、視力、眼科手術の既往、らい病型、死亡原因は表 1 のとおりである。視力は、最終測定時のもので 9 例は死亡時から 1 年以内であるが、残り 7 例は 2～4 年と症例によりかなり異なっている。

病型別の眼合併症の内訳、らい腫型症例の皮膚塗沫標本による菌検査の結果とらいの臨床経過を検討した。らい発症の時期は入所時の問診により推定した。

剖検摘出眼球は 10%ホルマリンで固定、パラフィン切片としヘマトキシリンーエオジン染色、Masson tri-

chrome 染色を行った。このうち、らいの病変で特徴的といわれる泡沫細胞²⁾を認めた症例 1, 3, 4, 5, 10 に泡沫細胞の由来とらい菌の関係を検索するため、抗酸菌染色と抗 BCG 抗体、リゾチーム、 α 1 アンチトリプシン、抗マクロファージ抗体による免疫組織化学染色を行った。免疫組織化学染色は、ストレプトアビジンビオチン法 (SAB 法、ニチレイ社)で行った。一次抗体は室温で約 30 分間反応させた。その後、切片を phosphate-buffered saline で洗浄後、二次抗体および酵素抗体とそれぞれ約 10 分間反応させ、最後にニューフクシンで発色させた。

III 結 果

1. 臨床データ (表 1, 2)

視力が 0.1 以下のものは、らい腫型症例では 19 眼中

表 1 剖検眼の臨床データ

症例 番号	死亡 年齢	性別	眼科臨床診断	視力	眼科手術既往	らい病型	死亡原因
1	72	男	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着 右) 無水晶体眼	右 0.01 左手動弁	右) 水晶体全摘出術	L	気管支肺炎 癌性胸膜炎
2	60	女	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着 左) 強膜ぶどう腫	右光覚弁 左 0	(-)	L	肝硬変 食道静脈瘤 破裂
3	77	男	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着	右 0.6 左 0.4	両) 兎眼形成術	L	気管支肺炎
4	76	男	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着 眼瞼下垂 白内障	右 0.09 左手動弁	左) 睫毛電気分解	L	自殺
5	78	女	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着	右 0.2 左 0.3	(-)	L	慢性骨髄性 白血病
6	78	男	両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着 白内障	右 0.1 左 0.1	(-)	L	気管支肺炎
7	76	男	両) 兎眼 虹彩後癒着 無水晶体眼 左) 白内障	右手動弁 左 0.06	(-)	L	気管支肺炎
8	71	男	両) 眼球瘍	右 0 左 0	左) 水晶体全摘出術	L	結腸癌
9	89	男	両) 兎眼性角膜炎 白内障	右手動弁 左手動弁	両) 兎眼形成術 睫毛電気分解	L	気管支肺炎
10	65	女	右) 白内障 両) 兎眼性角膜炎 虹彩後癒着	右 0.6 左手動弁	(-)	L	気管支肺炎
11	65	男	両) 兎眼性角膜炎	右 0.5 左 0.3	(-)	L	腸重積
12	70	男	両) 兎眼性角膜炎 右) 無水晶体眼	右 0.01 左 0.04	右) 水晶体全摘出術	T	気管支肺炎
13	74	男	両) 白内障	右 0.4 左 0.1	(-)	T	気管支肺炎 肺粟粒結核
14	59	男	記載なし	右 1.0 左 1.0	(-)	T	悪性リンパ腫
15	70	男	記載なし	右 0.5 左 0.5	(-)	T	心筋梗塞
16	68	男	両) 睫毛乱生	右 0.7 左 0.7	(-)	T	肺塞栓症

L：らい腫型；T：類結核型

表 2 病型別の眼合併症の内訳

眼 合 併 症	らい腫型 (10 例 19 眼)	類結核型 (6 例 10 眼)
眼瞼, 眼周囲の皮疹・浸潤の既往	10 例	0 例
眉毛脱落	9 例	0 例
兔眼, 眼瞼外反(顔面神経麻痺による)	17 眼	4 眼
強膜炎の既往, 強膜ぶどう腫	6 眼	0 例
角膜炎, 角膜混濁	14 眼	4 眼
虹彩毛様体炎, 虹彩後癒着・萎縮	18 眼	0 眼
白内障, 白内障術後	10 眼	4 眼
眼球癆	2 眼	0 眼

表 3 病型別の病理組織学的所見の内訳

所 見	らい腫型 (10 例 19 眼)	類結核型 (6 例 10 眼)
角膜		
らい腫	1	0
らい性実質性角膜炎	1	0
角膜炎	8	2
潰瘍	2	2
表皮化生	6	0
石灰沈着	5	0
虹彩毛様体		
虹彩萎縮	14	1
虹彩癒着	5	0
炎症	10	1
泡沫細胞出現	8	0
脈絡膜		
炎症	2	1(結核性)
水晶体		
白内障	4	1
摘出術後	3	0
強膜		
炎症	7	3
変性	1	0
網膜		
炎症	2	0
変性	4	2
眼内		
骨形成	2	0

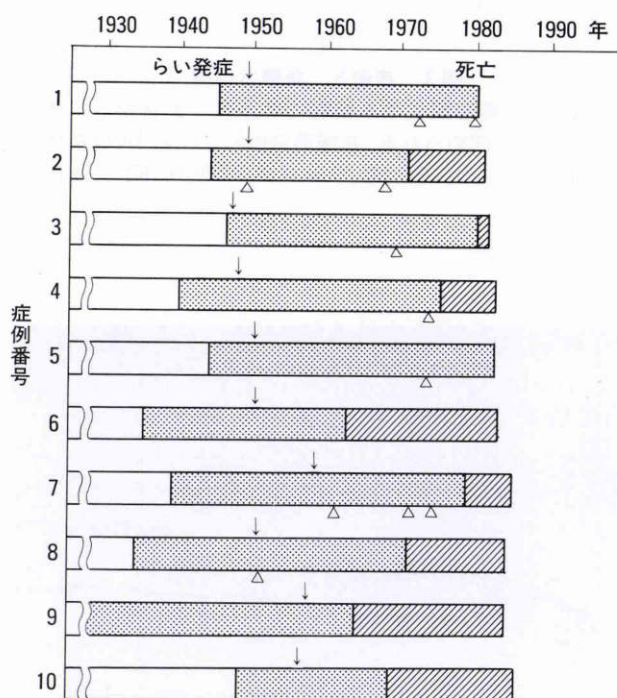


図 1 L 型症例のらいの臨床経過.

三角：らい性結節性紅斑の発症，矢印：スルフォン剤の投与開始時期，網：菌陽性期間，斜線：菌陰性期間

15 眼，類結核型症例では 10 眼中 3 眼であり，類結核型症例に比べらい腫型症例に視力不良例を多く認めた。

らい腫型症例は，兔眼性角膜炎と虹彩毛様体炎の合併が 19 眼中 17 眼に認められた。一方，類結核型症例は兔眼性角膜炎が 10 眼中 4 眼に認められたが，虹彩毛様体炎は認められなかった。

死亡原因と眼所見との間に特記すべき関係は認められなかった。

2. らい腫型症例のらいの臨床経過 (図 1)

全例に 1940 年代ごろからスルフォン剤による化学療法が施行されている。経過中にらい性結節性紅斑を発症している症例が 8 例に認められた。

皮膚からの菌検査の結果は，10 例中 8 例が死亡時に菌陰性となって数年が経過しており，病勢としては臨床的治癒³⁾の状態であった。一方，症例 1 と 5 は死亡時にはまだ菌陽性であった。

3. 病理組織所見 (表 3)

角膜ではらいによる一次的病変である角膜らい腫，らい性実質性角膜炎を症例 5 に認めた。これは角膜実質に円形細胞，類上皮細胞浸潤と胞体に大小の空胞をもつらい細胞による肉芽腫であり(図 2)，抗酸菌染色では陽性であった(図 3 A)。一方，その他の角膜炎，角膜潰瘍，表皮化生，石灰沈着などは顔面神経麻痺による二次的病変である。

虹彩は全体的に萎縮が著明で，細胞配列も疎で色素上皮も薄くなっていた。瞳孔散大筋は不明瞭であるが，瞳孔括約筋は認められた(図 4)。これらの病変はらい腫型症例 18 眼にみられた。

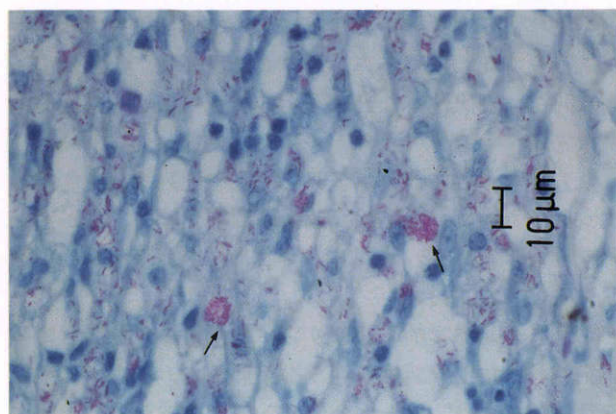
らい腫の組織学的特徴はリンパ球に組織球を混ざる強い細胞浸潤に血管新生を伴う肉芽形成で，その中の組織球は胞体内にはしばしば多数のらい菌を有し，腫大して多量のリビッドを含むいわゆる“らい細胞”と呼ばれるものとなる。角膜にこのような病変が起これば，その強さにより角膜らい腫またはらい性実質性角膜炎と呼ばれる形をとる。らい細胞は治癒機転の進行とともにそこに含まれるらい菌は消失し，リビッドだけが残る，いわゆる泡沫細胞として長く残存する。このような泡沫細胞が症例 1，3，4，10 の毛様体や虹彩に認められた(図 5)。このうち，症例 1 の泡沫細胞のみが抗酸菌染色で陽性に染色されたが，他は陰性であった。これらのらい腫と泡沫細胞に対して免疫組織化学染色を行った。症例 1 と 5 の泡沫細胞は抗 BCG 抗体に陽性であった(図 3 B，5)が，他は陰性であった。リゾチーム， $\alpha 1$ アンチトリプシンには全例陰性であり，抗マクロファージ抗体には全例陽性(図 3 C)であった。以上の結果を表 4 にまとめた。



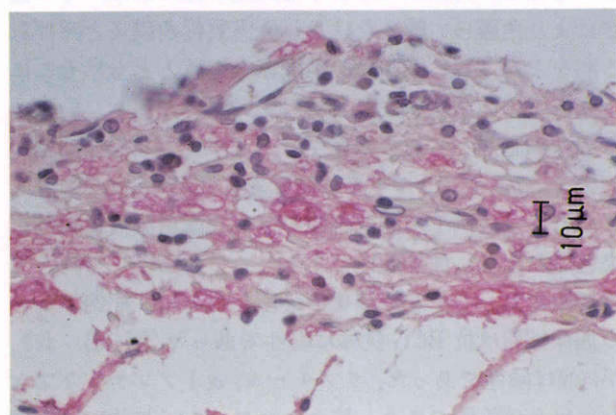
図2 症例5, 角膜らい腫.

矢印の部にらい性肉芽腫を認める. C: 角膜, I: 虹彩, L: 水晶体. バーは10μm, ヘマトキシリン・エオジン染色

水晶体には白内障を認める他, 特記すべき所見はなかった. 脈絡膜には症例13に肉芽腫を認めたが, これは結核性であった. 脈絡膜, 網膜の炎症は軽度であった. 眼球瘍になっていた症例の2眼に眼内に骨形成を認めた.



A



B



C

図3 症例5, 角膜らい腫.

A: らい腫を構成する細胞には多数の針状のらい菌(矢印)が認められる(抗酸菌染色). B: 抗BCG抗体陽性であった. C: 抗マクロファージ抗体(KP1)陽性であった.

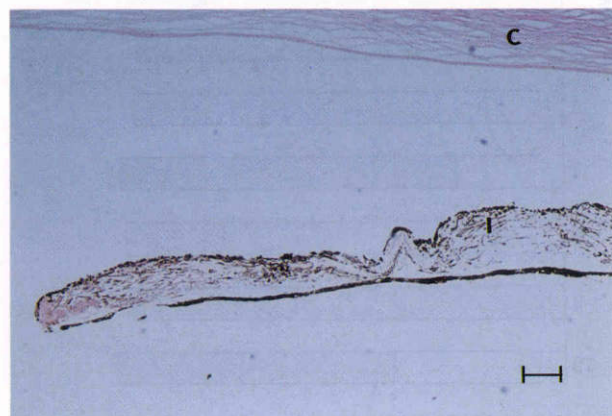


図4 症例2, 虹彩.

全体的に萎縮している. 瞳孔散大筋は不明瞭であるが瞳孔括約筋は認められる. C: 角膜, I: 虹彩. バーは10μm, ヘマトキシリン・エオジン染色

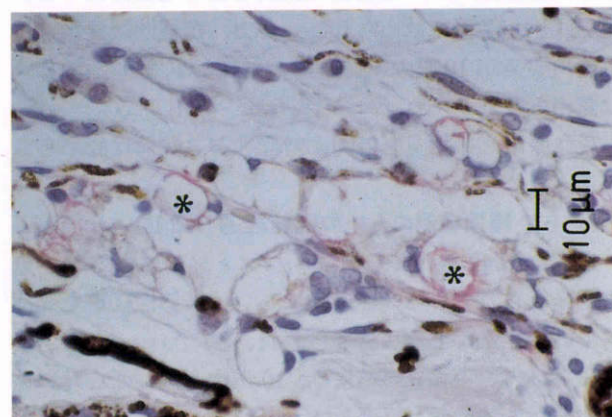


図5 症例1, 毛様体に認められた泡沫細胞(*印). 抗BCG抗体陽性であった.

表 4 泡沫細胞に対する免疫組織化学的染色の結果

症例番号/抗体	抗 BCG 抗体	抗マクロファージ抗体	$\alpha 1$ アンチトリプシン	リゾチーム
1	+	+	—	—
3	—	+	—	—
4	—	+	—	—
5	+	+	—	—
10	—	+	—	—

IV 考 按

今回の対象 16 例(活動期 2 症例と臨床的治癒期 14 例)の臨床経過と病理所見を検討した。臨床的には顔面神経麻痺による兎眼はらい腫型、類結核型の両型に認められた。しかし、虹彩毛様体炎や虹彩後癒着については、らい腫型には認められるが、類結核型には認められず、これが 2 病型の視力の差に影響を及ぼしたと思われる。眼合併症についてまとめた表 2 からは、らい腫型に前眼部の炎症、特に先に述べた虹彩毛様体炎や強膜炎が多く認められたが、後眼部の網膜、硝子体、視神経に炎症を認めた例はなかった。このように後眼部疾患が少ないことはらいの眼病変の大きな特徴といえる¹⁴⁾。病理組織学的にもらいによる一次的病変は毛様体扁平部までに留まり、後方は軽度な非特異的炎症所見のみであった。この後眼部の軽微な炎症は前眼部の炎症が波及したものであると考えている。原因としては、らい菌は温度の低い皮膚、末梢神経、前眼部で増殖するためではないかと推察されている⁴⁾が、よくわかっていないのが現状である。これらの結果は過去の報告とほぼ一致する¹⁴⁾が、それらの報告は活動期の病態をまとめたのが主であるのに対して、著者のデータはすでに陳旧期にある病態をまとめたものである。

らいの全身的治療として 1941 年にプロミンというスルフォン剤が使用されるまでは、実質的にらいに効果のある治療薬はほとんどなかった。今回の症例に対しては、1940 年代後半～1950 年代から化学療法が開始されている。その結果、早いもので約 5 年、遅いものは約 30 年の経過ののち菌陰性期間へと移行している。このことから、投与後すぐ効果がでず、相当の期間を経て効果が現われるということがわかった。これは、らい菌に対する個体の抵抗力、薬剤に対する菌の抵抗力、薬剤の投与方法、患者の療養態度(コンプライアンス)など多くの要因が考えられる。しかし、現在の化学療法はさらに向上しており、投与後約 3 年で菌陰性化するといわれているので、今後の新患にはこのような状態はみられないかもしれない。らい性結節性紅斑とは、らい菌由来の抗原とこれに対する血清中の抗体と補体が結合してできる免疫複合体が血管壁や組織に沈着して起こる強い全身性の免疫反応のことで、病巣にらい菌と血清抗体の多いらい腫型と境界群に起こる⁵⁾。眼では、虹彩毛様体炎や上強膜炎の形を

とり難治であるが、らい腫型症例中 9 例の経過中にこの反応を認めた。反復して起こしている症例もあり、らい腫型症例の視力不良の原因に関わりが深いと考えられる。一方、このような急性炎症に加えて慢性に長期にわたり経過する虹彩毛様体炎も認められ、虹彩、毛様体に障害を与えていると思われる⁶⁾。らい腫型らい患者の特徴として虹彩の著しい縮腫についての報告がある¹⁷⁾が、本症例でも同様の所見を認めた。この原因は慢性に経過する虹彩毛様体炎により虹彩組織の変性および萎縮するためといわれている。本症例の虹彩の所見は全体的に萎縮性で、瞳孔散大筋はほとんど認められず、瞳孔括約筋はわずかに残っていた。鈴木⁷⁾は、この縮腫に対して瞳孔作動薬の負荷と光に対する反応を報告し、この縮腫の原因は虹彩筋の器質的変化によると考察しているが、今回病理学的にもこれを支持する所見が得られた。

菌陰性の状態で全身的に再発が認められないのに虹彩毛様体炎や上強膜炎を反復して起こしている症例が認められたが、皮膚にらい菌が存在しなくなって数年経過しても、眼球にはらい菌もしくはその抗原性が残っている可能性が考えられる。そこで、らいによる病変と考えられるらい腫および泡沫細胞が認められた 5 症例に対して免疫組織化学的染色を行った。5 症例のうち、症例 1、5 が活動期で、症例 3、4、10 が臨床的治癒期であり、活動期と臨床的治癒期を比較した。泡沫細胞は全身的には皮膚、肝臓、リンパ節などに認められ、活動期のみでなく臨床的治癒期にもみられる。そして、らい菌もしくはその代謝産物を貪食した細胞といわれている²⁾。それで、これらのらい菌との関係を検索した。抗酸菌染色はらい菌の菌体を染色するが、治療によって菌体が消失した後の代謝産物の抗原性についても考えるべきである。そこで、さらに抗 BCG 抗体による免疫組織化学染色を行った。抗 BCG 抗体は本来結核菌を検出する抗体であるが、らい菌に対しても交差反応を示す⁸⁾。この 5 症例には、全身的に結核を疑わせる所見がなかったので応用した。結果は、菌陽性の 2 症例のみが抗 BCG 抗体による免疫組織化学染色陽性であり、臨床的治癒症例の泡沫細胞は、らい菌による抗原は有していないと考えられた。つまり、皮膚からの菌検査と結果が一致することになる。しかし、皮膚の菌検査陰性の時期の白内障手術時に採取した虹彩の標本において、Roy ら⁹⁾は 60%に、Brandt ら¹⁰⁾は 10%にらい菌を認めたと報告している。これは、

らい多発地域での報告であることや、陰性になってからの期間についての記載がないことを考えると、単純に比較はできない。今後さらに症例を増やし、眼球にらい菌が認められなくなる時期について検討する必要があると思われる。

泡沫細胞の宿主となる細胞は様々であると報告されており¹¹⁾、奥田ら²⁾は強膜のらい菌を貪食した胞体に空胞をもつマクロファージを報告している。今回認められた泡沫細胞の由来を検討するために組織球系マーカーとなるリゾチーム、アンチトリプシンとマクロファージを検出する抗体 KP 1 を用いて免疫組織化学染色を行った。泡沫細胞は KP 1 による免疫組織化学染色で陽性細胞が多く、マクロファージ由来のものが多く確認された。しかし、すべてが陽性に染色されるわけではなく、線維芽細胞や色素細胞などの検索も必要と思われる。また、リゾチーム、 $\alpha 1$ アンチトリプシンでは陰性であった。これに対しては、酵素活性が弱いためではないかと考えた。

らいの治癒過程において、患者の体内のどこにいつまで菌が残っているかを知ることは重要であるが、その検索に単に抗酸菌染色のみでなく、今回行った免疫組織学的検査法も有用な手段であると考えられる。

本論文の要旨は第 97 回日本眼科学会総会で発表した。

本論文をまとめるにあたり、懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また、直接御指導頂きました国立岡山病院名誉院長奥田親士先生、国立療養所邑久光明園副園長水島睦枝先生に感謝致します。さらに、病理標本作成にあたり、御協力頂きました岡山大学眼科学教室進

輝子技官に感謝致します。

文 献

- 1) 塩沼英之助：癩性眼疾患。日本眼科学会(編)、日本眼科学全書。第12巻第4冊、第1分冊、9—11、金原出版、東京、1953。
- 2) 奥田親士、大内円太郎：らい性強膜炎の1例—病理組織学的検索—。眼紀 37: 682—686, 1986。
- 3) 平子 真：癩の臨床的治癒の考え方。レプラ 42: 78—79, 1973。
- 4) Brand ME, ffytche TJ: Eye complication of leprosy. In: Hastings RC (Ed): Leprosy. Churchill-livingstone, London, 223—242, 1985。
- 5) 奥田親士、洪 承璋：Erythema Nodosum Leprosum (ENL) における眼病変。眼紀 32: 1618—1624, 1981。
- 6) Brandt F, Kampik A, Malla OK, Pokharel RP, Wos J: Blindness from cataract formation in leprosy. Dev Ophthalmol 7: 1—12, 1983。
- 7) 鈴木高遠：らいの瞳孔反応について。日眼会誌 87: 581—586, 1983。
- 8) 堤 寛：感染症の免疫組織化学。病理と臨床 11: 320—327, 1993。
- 9) Roy IS, Samanta SK: Dormant lepra bacilli in iris tissue. Acta XXIV Int. Cong. Ophthalmol, San Francisco, October 31—November 5, 1982. J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 2: 873—875, 1983。
- 10) Brandt F, Zhou HM, Shi ZR, Rai N, Thuladar L, Pradhan H: Histopathological findings in the iris of dapsone treated leprosy patients. Br J Ophthalmol 74: 14—18, 1990。
- 11) 藤田晋吾、鮫島宗文：角膜らい腫の光顕的および電顕的研究。日眼会誌 92: 522—533, 1988。