

未熟児網膜症の発芽病変の成長に関する形態学的検討

仁科 幸子, 東 範行

国立小児病院眼科

要 約

未熟児網膜症 stage 3 mild (I型3期中期)と診断された剖検例2例4眼の発芽病変の成長方向につき, 光学顕微鏡, 電子顕微鏡で観察した。ごく初期の発芽病変は硝子体腔に向かって垂直に立ち上がっていたが, ある程度成長したものでは, いずれも水晶体に向かって伸び, 硝子体線維と強く接着していた。電子顕微鏡下でも発芽病変と硝子体線維との強い接着がみられた。対照として観察した胎齢20~40週の正常発達人眼7例7眼では, 硝

子体線維は硝子体基底部のみならず, 赤道部付近あるいはさらに後方に至る広い範囲まで一様に密であり, 水晶体後面に向かう走行を示していた。したがって, 発達期の硝子体線維の走行が発芽病変の成長方向に深く関与していると考えられた。(日眼会誌 99:824-828, 1995)

キーワード: 未熟児網膜症, 発芽病変, 硝子体線維, 光学顕微鏡所見, 電子顕微鏡所見

A Morphological Study on Extension of Extraretinal Vasoproliferation in Retinopathy of Prematurity

Sachiko Nishina and Noriyuki Azuma

Department of Ophthalmology, National Children's Hospital

Abstract

The relation between extension of extraretinal vasoproliferation and vitreous fibers in stage 3 mild retinopathy of prematurity was evaluated by light and electron microscopy using 4 eyes obtained after autopsies. Seven developing human eyes from 20 to 40 weeks' gestation were used as controls. At an early stage, when vascular tissues broke the inner limiting membrane of the retina and grew into the vitreous cavity, they extended vertically from the retina. Proliferating extraretinal vessels extended towards the posterior surface of the lens. They ran side by side with the framework of vitreous fibers. Electron microscopy demonstrated multiple attachments between vascular endothelia and vitreous

fibers. Normal developing vitreous fibers were very dense and homogeneous, running towards the lens not only from the vitreous base but also from the retina at the equator and at the posterior pole. These findings suggest that extension of extraretinal vasoproliferation in retinopathy of prematurity is induced by the framework of the developing vitreous. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:824-828, 1995)

Key words: Retinopathy of prematurity, Extraretinal vasoproliferation, Vitreous fibers, Light microscopy, Electron microscopy

I 緒 言

活動期末熟児網膜症の網膜外線維血管増殖組織は, 水晶体後面に向かって発育し, その収縮に伴い網膜を牽引することが知られている^{1)~3)}。この発芽病変や網膜牽引の進展方向は成人の血管増殖疾患と比べて異なっており, その原因として成長因子や組織の収縮, 伸展性の違いの影響も推測されるが, 硝子体の構築などの周囲の環

境が関与していることも十分に考えられ, これらを明らかにすることは治療方針を決定する上でも重要であると考えられる。未熟児網膜症の剖検例における血管増殖病変の病理組織学的報告は従来から散見されるが^{4)~6)}, 発芽病変と硝子体線維の走行との関連についてはまだ十分に検討されてはならず, 発達期の正常硝子体線維の走行に関する研究もごくわずかである⁷⁾。今回我々は, 未熟児網膜症の発芽病変と硝子体線維の走行の関係を, 光学顕

別刷請求先: 154 東京都世田谷区太子堂 3-35-31 国立小児病院眼科 仁科 幸子

(平成6年10月24日受付, 平成7年2月27日改訂受理)

Reprint requests to: Sachiko Nishina, M.D. Department of Ophthalmology, National Children's Hospital. 3-35-31 Taishido, Setagaya-ku, Tokyo 154, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form February 27, 1995)

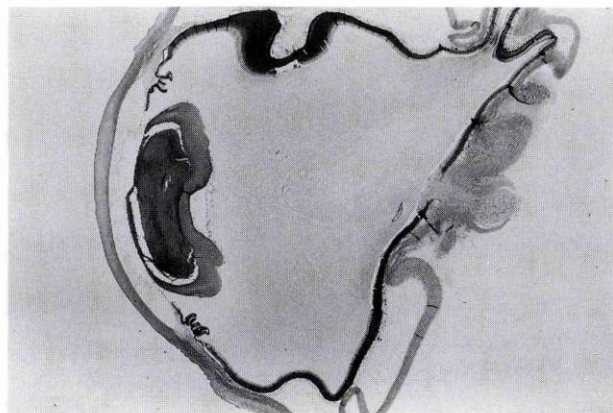


図1 胎齢20週の正常発達人眼。

硝子体線維は均一な線条構造を呈している（ヘマトキシリン・エオジン染色）。

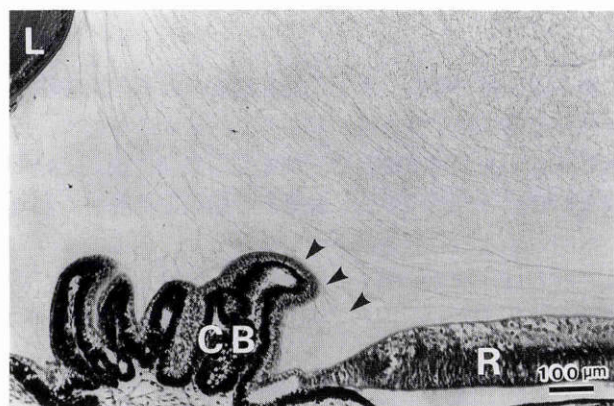


図2 胎齢20週の正常発達人眼の硝子体基底部（矢じり）から赤道部の所見。

硝子体線維はいずれも水晶体（L）後面に向かい密な走行を示している。

CB；毛様体，R；網膜（ヘマトキシリン・エオジン染色）。



図3 胎齢20週の正常発達人眼の眼底後極部所見。

硝子体線維は均一であるが、一部水晶体に向かって走行する線維束（矢じり）が認められる（ヘマトキシリン・エオジン染色）。

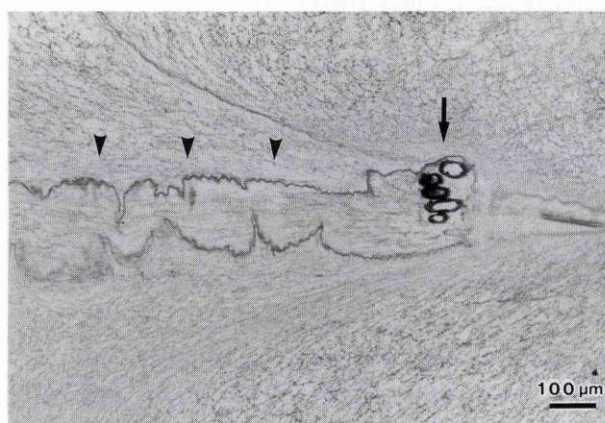


図4 胎齢20週の正常発達人眼の硝子体動脈近傍。

硝子体線維は硝子体血管（矢印）に沿って水晶体に向かって走行し、一部は標本作製上の変化あるいは発生初期の硝子体と思われる線維束（矢じり）を形成している（ヘマトキシリン・エオジン染色）。

顕微鏡および電子顕微鏡で観察し、同じ時期に相当する正常発達期の硝子体構築と比較検討したので報告する。

II 試料と方法

試料は、1970～1983年の間に国立小児病院において死亡し、家族の承諾の下に眼球を含め剖検が行われた症例である。死亡前の眼底検査で活動期末熟児網膜症 stage 3 mild（I型3期中期）を認めていた2例4眼を用い、眼疾患を認めない胎齢20～40週の正常発達人眼7例7眼を対照とした。なお、人眼組織の使用にあたっては国立小児病院倫理委員会の承認を得た。

未熟児網膜症の症例1は、在胎28週、体重1,000gで出生し、全身的にはWilson-Mikity症候群を呈し、心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存の合併を始めとして、腎、肝臓の形成異常などを伴っていた。無呼吸発作の頻発に加え、肺炎および心不全を来し、生後97日目、体重1,830gで死亡した。眼底所見では、両眼とも zone

IIにおけるridgeの形成と一部硝子体腔へ進展する発芽病変を認めた。症例2は、在胎24週、体重640gで出生し、極小未熟児で重篤な気管支肺異形成を伴い人工呼吸管理を行っていたが、肺炎、敗血症を併発し、生後98日目、体重890gで死亡した。眼底所見として、両眼とも鼻側網膜周辺部におけるridgeの形成と、耳側網膜のzone IIで硝子体腔へ進展する発芽病変を認め、生後80日目に両眼に網膜光凝固を施行している。

これらの眼球標本は4%パラホルムアルデヒドある

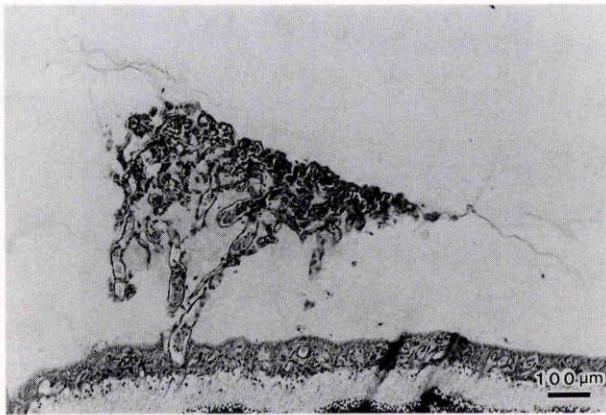


図5 活動期末熟児網膜症 stage 3 の症例 1 における初期の発芽病変。

硝子体腔に向かい垂直に成長している。発芽病変周囲に硝子体線維がみられるが、凝集は軽度である(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

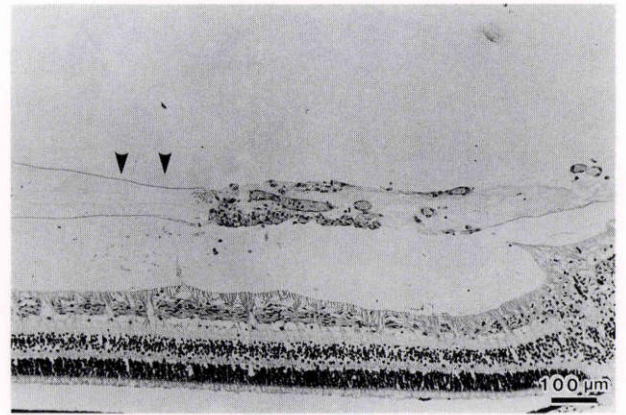


図6 活動期末熟児網膜症 stage 3 の症例 2 の発芽病変。

水晶体に向かって進展している。周囲の硝子体線維は凝集し、水晶体に向かう走行を示す(矢じり)が、発芽病変との接着が認められる(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

いは10%ホルマリン固定した後、パラフィンに包埋した。3μ切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡で観察した。また、一部の組織を電子顕微鏡用に2%グルタルアルデヒドと1%四酸化オスミニウムで固定し、エポンに包埋した。超薄切片を作成し、酢酸ウラン、クエン酸鉛染色を行って、新生血管と硝子体線維との関係を観察した。

III 結 果

1. 正常発達期の硝子体線維の走行

光学顕微鏡で硝子体線維の走行について観察すると、中央部のわずかな硝子体動脈本幹の遺残を除き、規則正しく硝子体線維が配列し、均一で微細な線条構造を呈していた(図1)。硝子体線維は、硝子体基底部が特に密であるが、さらに後方の赤道部付近に至るまで一様に密で、その走行も、いずれも網膜から水晶体後面に向かって立ち上がるような方向で配列していた(図2)。後極でも線維は密であり、ほぼ均一にみえたが、一部水晶体へ向かう線維束が観察された(図3)。硝子体動脈近傍では、これに沿って線維が一部凝集し、前方へ向かって配列していた(図4)。

2. 活動期末熟児網膜症 stage 3

光学顕微鏡で観察すると、ごく初期の症例1の1眼では、発芽病変の硝子体内への成長はわずかであり、硝子体腔に向かい垂直に立ち上がっていた(図5)。しかし、ある程度成長した症例1の他眼と症例2の両眼では、発芽病変は長く伸び、その長軸はいずれも水晶体に向かって進展していた。発芽病変周囲の硝子体線維は一部線状に凝集していたが、その走行は正常硝子体線維の走行と大きな差はなかった。これらは発芽病変に沿って水晶体に向かって平行に走行しており、発芽病変を構成する細胞との間で接着が認められた(図6)。

電子顕微鏡で観察すると、発芽病変の血管内皮細胞の周囲には密な硝子体線維が認められ、拡大所見では、多数の線維が血管内皮細胞や間葉細胞の表面に接している所見が観察された(図7)。線維と細胞膜の接触する部分には明らかな接着装置はみられなかった。線維の密度および接着は、網膜—硝子体線維界面と比較した場合、高度であった(図8)。

IV 考 按

正常発達人眼の硝子体線維の走行に関しては Eisner⁷⁾による剖検眼の光学的切片の観察による報告がある。そこでは胎齢32週の未熟児では、硝子体動脈本幹とその水晶体後部への分枝、Bergmeister 乳頭の遺残が認められる他は硝子体の構造は均質であると述べられている。その後、生後7か月の小児では、わずかな硝子体動脈本幹の遺残が認められ、Cloquet 管が硝子体中にみられる他、硝子体の構造は均質で微細な線条構造を示すが、14歳になると、前部硝子体中に硝子体索が形成され硝子体皮質が中央部から分かれ、31歳では硝子体の融解が始まっているとの所見を述べている。今回我々が対照として観察した胎齢20~40週の剖検眼でも同様に、均一で規則正しい硝子体線維の密な配列が認められた。Eisner⁷⁾の模式図における発達期の硝子体線維は、硝子体動脈本幹に向かって垂直に立ち上がり、これと平行に水晶体へ向かって走行するように記載されており、後極部ではむしろ乳頭方向へ反転するようになっている。我々の観察では、線維が眼底の周辺部から赤道部までは網膜からやや周辺部に向けて鈍角的に立ち上がっており、後極部はかなり均一にみえた点で Eisner の模式図とやや異なっていた。しかし、線維が網膜から水晶体に向かって走行していることは同様であった。成人の硝子体線維構造は硝子体基底部に局限して密に配列し、皮質が分離形成されて、赤

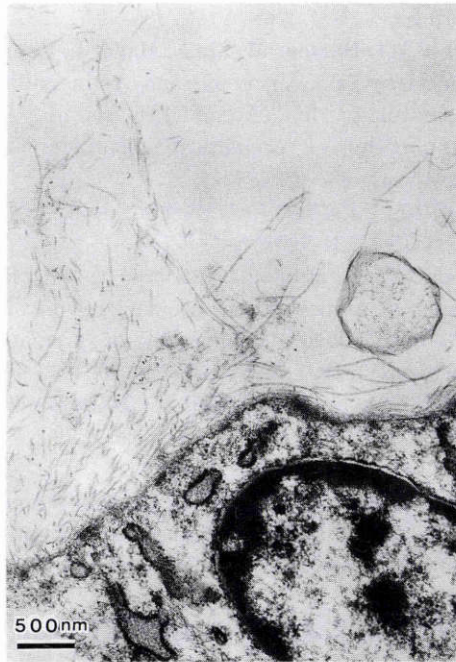


図7 活動期末熟児網膜症 stage 3 の症例 2 の発芽病変。血管内皮細胞の周囲に多くの硝子体線維の接着が認められる。一部の線維では血管内皮基底膜内に連なるように垂直な走行がみられる。

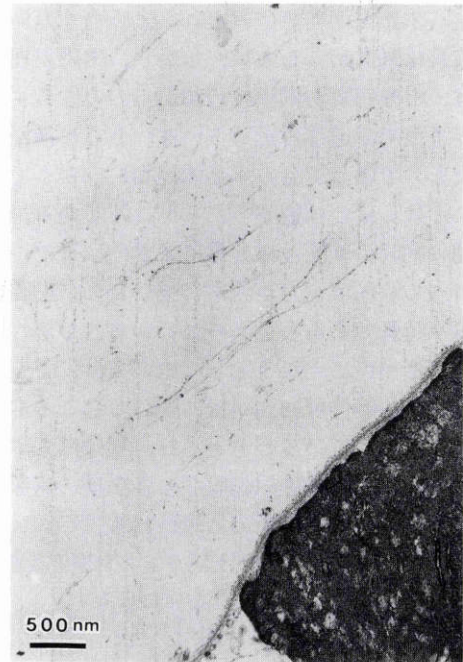


図8 活動期末熟児網膜症 stage 3 の症例 2 の網膜内境界板付近の硝子体線維。発芽病変周囲と比べて分布は疎である。

道部より後方では硝子体線維は疎で網膜に平行に走行しているが⁷⁾、発達期の硝子体線維構造はこれと比べて異なっていた。これらは一部標本作製上に凝集したことも考えられるが、線維の走行には大きな変化はないと思われる。成人と比べて特殊な形態を有していると考えられる。

一方、今回検討した未熟児網膜症 stage 3 の 2 例 4 眼では、発芽病変は初期の小さいものでは硝子体腔に垂直に立ち上がっていた。しかし、成長したものではいずれも水晶体の方向に向かって進展していた。この成長の方向は網膜周辺部に生じた病変のみならず、比較の後極側から生じたものでも同様で水晶体に向かっていった。硝子体線維は発芽病変周囲では一部融解と凝集が起こっていたが、依然その走行は水晶体に向かっており、発芽病変の進展方向と平行で、両者の間には接着がみられた。電子顕微鏡下でも、新生血管の内皮細胞および幼若な間葉細胞に硝子体線維が密に接着していた。これらの線維の一部は硝子体線維ではなく、新生血管あるいは間葉細胞から産生されたコラーゲンである可能性もあるが、形態的に硝子体線維と明らかな判別はつかなかった。硝子体線維と細胞の接着に関しては、成人の網膜では attachment plaque のような微細構造が知られているが⁸⁾、正常発生や血管増殖においてはグリコサミノグリカンやラミニン、フィブロネクチンなどの細胞間質が関与していると考えられている³⁾⁹⁾。今回、一部の線維は血管内皮細胞基底膜内に連なるように垂直な走行がみられ、硝子体基底膜における網膜硝子体接着に類似した構造が形成されていることも考えられる。今回の研究では、硝子体線維

と内皮細胞基底膜とが何らかの接着構造を有しているのか、細胞間質が関与しているのかは明らかにし得ず、また、新生血管由来のコラーゲンが一部存在している可能性もあったが、発芽病変の組織全体とこれを囲む硝子体からみれば、相互に緊密な関係のあることが示唆された。

未熟児網膜症に関する従来の報告²⁾⁵⁾によると、発芽病変が進行する stage 3 の時期に、硝子体の融解、凝集が始まるとされている。今回、光学顕微鏡下で観察された未熟児網膜症の硝子体線維束は、網膜症の進行過程で凝集した他に、標本作製過程で凝集したことも考えられるが、ここでも硝子体線維の本来の走行は大きく変化していないと思われる。発芽病変の進展方向と硝子体線維の走行は一致しており、両者の間で接着がみられたことは、発芽病変が硝子体線維の走行に沿って誘導されることを示唆している。そして、発達期の硝子体線維が網膜の広い範囲で水晶体に向かって走行しているため、発芽病変が網膜周辺部のみならず、比較の後極寄りでも水晶体後面に向かって進展するものと考えられた。

未熟児網膜症がさらに進行すると、発芽病変周囲にさらにコラーゲンが産生され、水晶体後面に向かう硝子体の膜状、索状組織が形成される。この時期では有形硝子体は著明に融解している⁵⁾。網膜症が stage 4, 5 と進行するにつれ、網膜はこれらの硝子体の膜状索状組織の収縮によって牽引され、網膜皺、網膜剥離を呈するようになる³⁾⁵⁾。この際、網膜皺や剥離網膜は水晶体へ向かって前方へ強く牽引され偏位するのが特徴である。糖尿病網膜症のような成人における血管増殖病変は、主に後部硝子体剥離の進行に沿って後極部に発育し、例え若年期に

生じて、未熟児網膜症にみられるような水晶体後面へ向かう成長は通常起こらない。しかし、未熟児網膜症においては、増殖病変が網膜周辺部からのみならず、血管の成長が不良で赤道部付近あるいは、さらに後極側から発生したものであっても、水晶体後面に向かって成長していくことはしばしば観察されるところである。従来から発達期の網膜の伸展性は非常に大きく、また、増殖組織の癒着力と収縮牽引力が非常に強いために網膜剥離や襞の形態が特殊であると考えられている。しかし、その進展方向が水晶体に向かうことについては、ごく初期における発芽病変の伸展方向が後に続いて起こる増殖膜形成の方向を決定していると考えられ、発達期の硝子体線維の走行の特殊性が未熟児網膜症の各病期の病像に少なからぬ影響を与えているものと思われる。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授に深謝いたします。

文 献

- 1) **Foos RY**: Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 92: 563—574, 1985.
- 2) **Hirose T, Sang DN**: Vitreous change in retinopathy of prematurity. In: Schepens CL, et al (Eds): The vitreous and vitreoretinal interface. Springer-Verlag, New York, 165—177, 1987.
- 3) **Trese MT, Hartzer M, Lin L, Mayer L, Regan V, Manatray P**: Vitreous and retinopathy of prematurity. In: Flynn JT, et al (Eds): Retinopathy of prematurity. Springer-Verlag, New York, 83—93, 1992.
- 4) **奥田斗志**: 未熟児網膜症の病理学的研究. 日眼会誌 86: 1719—1734, 1982.
- 5) **Foos RY**: Pathologic features of the clinical stages of retinopathy of prematurity. In: Flynn JT, et al (Eds): Retinopathy of prematurity. Springer-Verlag, New York, 23—36, 1992.
- 6) **向野利寛, 秋谷 忍, 向野利彦**: 未熟児網膜症剖検眼の病理組織学的検討. 日眼会誌 96: 1026—1032, 1992.
- 7) **Eisner G**: Clinical anatomy of the vitreous. In: Duane TD, et al (Eds): Biomedical foundation of ophthalmology. Harper & Row, Philadelphia, 1—33, 1985.
- 8) **Foos RY**: Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol* 11: 801—808, 1972.
- 9) **Toole BP**: Proteoglycans and hyaluronan in morphogenesis and differentiation. In: Hay ED (Ed): Cell Biology of Extracellular Matrix. Plenum Press, New York, 305—341, 1991.