病的眼球のグルタチオンの分布に関する研究

日本医科大学眼科学教室 (指導: 小口昌美教授)

赤 羽 純 生

Sumio Akaba

I. 緒 言

グルタチオン (GSH) は Rey Pailhade (1888 年) に依り発見され, 1921 年 Hopkins により酵母, 肝臓から再発見されたもので, 動植物に極めて広く存在し細胞内の代謝呼吸の調節に関与していると云われている。また眼組織特に水晶体, 角膜上皮には多量に含まれていて GSH は水晶体, 角膜の透明性の保持に重要な役割を果していると推定される。

Pirie¹⁾ は角膜および水晶体の透明性はその代謝に依存するようで酸素およびブドウ糖を欠乏させる時, またはモノヨード醋酸青酸塩のような代謝毒に曝らすときは濁濁して来ることを報告している。実験的に種々の方法で起した糖尿病性白内障ナフタリン白内障および X 線白内障の代謝研究によると Adenosintriphosphate, Glutathione および可溶性蛋白の減少が共通の現象であるが最初に現われる変化は GSH の減少であり, またグルタチオン還元酵素およびグルタチオン合成酵素の活性も減少するといわれる²⁾。かくの如く GSH は白内障の成因に関し, また角膜の透明性の保持に関し, 重要な関係を有するものの様である。

私は実験的ナフタリン白内障と各眼組織の GSH の消長との関係, 特に水晶体と毛様体上皮とは GSH の消長に関して如何なる関係にあるかを知るために研究を行なった。また角膜において, 種々なる原因による濁濁角膜の GSH を調べ, 組織所見との比較検討を企て角膜の機能の一端を窺わんとしたので報告する。

II. ナフタリン白内障における各眼組織の GSH の消長について

1. 実験方法

実験動物は 2 kg 前後の白色家兎を用いた。ナフタリンを 30% の割合にオリーブ油に加へ加熱して溶解させ食道よりゴム管にて 1 日 1 回 10 cc を 2 ないし 5 日間連続投与した。GSH の検出法は Aloxan 法, Glyoxalase 法等があるが, 何れも操作が複雑であり, なお GSH に特有と云う点に疑問がないまでもない。小口・

清水法³⁾ は操作が簡単であり, かつ還元 GSH に特有で, この銅錯塩蛍光法はシステイン等の GSH 化合物には全く陰性であり, またかなり鋭敏な反応でもある。本実験では銅錯塩蛍光法を用いた。

銅錯塩蛍光法とは検体に 20 ないし 100 ppm の硫酸銅溶液を作用させると組織内の GSH は銅錯塩を形成し 3,650 Å の紫外線を照射すると赤色美麗なる蛍光を発する。その蛍光の強弱を以つて GSH 量の多寡を見るものである。

1 羽の家兎について 1 眼は GSH の観察を他眼は病理組織標本とした。

2. 実験成績

白内障の進行程度分類は岡村³⁾ の分類を参考にし次の如くにした。

GSH 蛍光の強さの表現は全く認めないものを (-), 極く僅かに認めるもの (±), 少し認めるもの (+), 正常の水晶体の GSH 蛍光を (卅) とし, その中間を (卅) と区分した。

実験家兎は計 26 羽でその摘出眼球の各組織の GSH 蛍光の強さ, 白内障の程度, 摘出日等を表示すると表 1 の如くなる。表 1 を見ると分る様に水晶体, 毛様体上皮, 虹彩の GSH 含有量にはかなりの変動があるが角膜, 網膜, 視束, 外眼筋等の GSH 含有量は殆んど変化を認めない。

水晶体と毛様体上皮の GSH 量は白内障の程度が進むに従つて GSH 量の減少程度も大きい様である (表

表 1

症 例	白 内 障 度	摘出日	水 晶 体 の GSH 蛍光	毛様体上皮 GSH 蛍光	虹 彩 の GSH 蛍光	角 膜 の GSH 蛍光	網 膜 の GSH 蛍光	視 束 の GSH 蛍光	外 眼 筋 の GSH 蛍光
正常家兎	—	—	冊	++	+	++	++	冊	++
1	0	14	冊	++	+	++	++	冊	++
2	5	216	—	—	—	+	+	冊	++
3	5	155	—	±	±	++	+	冊	++
4	0	2	冊	++	+	++	++		
5	4	221	—	±	—	++	+	冊	++
6	4	180	+	+	+	++	++	冊	++
7	1	29	冊	±	+	++	++		
8	0	2	冊	++	++	++	++		++
9	5	194	—	—	±	++	+	冊	++
10	2	203	++	+	+	++	++	++	
11	3	127	++	+	+	++	++	冊	
12	5	205	—	—	±	++			++
13	5	91	—	—	+	++	+	冊	++
14	1	156	冊	+	+	++	+	冊	++
15	3	17	++	±	+	++	++	冊	++
16	3	68	++	+	+	++	++	冊	++
17	2	68	冊	++	+	++	++		
18	0	3	冊	++	+	++	++		++
19	0	20	冊	++	+	++	++		
20	3	34	++	+	+	++	++	冊	++
21	0	15	冊	++	+	++	++	冊	++
22	2	19	+	++	+	++	++		
23	4	19	±	+	+	++	++		++
24	1	17	冊	++	+	++	++	冊	
25	2	17	冊	+	+	++	++		++
26	1	12	冊	++	+	++	++		++

2 参照)。すなわち白内障 0 度の場合について見ると全例水晶体、毛様体上皮とも GSH 量の変化を認めないが 1 度の例では水晶体 GSH 量の減少を認めないが、毛様体上皮においては半数例に多少の GSH 量減少を認めた。白内障 2 度においては水晶体 GSH 量減少を全例に、また毛様体上皮 GSH 量減少を約半数例に認めた。さらに白内障が 3 度、4 度と進行すると平行して水晶体、毛様体上皮 GSH 量の減少は著明になっている。成熟白内障においては水晶体および毛様

表 2

		GSH 蛍光の程度									
		水晶体 GSH					毛様体上皮 GSH				
白内障 の程度	例数	—	±	+	++	冊	—	±	+	++	冊
0	6					6					6
1	4					4		1	1	2	2
2	4			1	1	2					2
3	4				4			1	3		
4	3	1	1	1			1	1	1		
5	5	5					4	1			

体上皮の GSH 量は殆んど消失している。

次に虹彩、網膜に就いて見ると、成熟白内障と 4 度の例のみに僅かの GSH 減少を認めた。なお白内障が 0 度で虹彩の GSH 量が増加している症例があるが急性中毒症状が強く第 2 日に死亡したものである。

角膜・視束・外眼筋等においては GSH の変動は極めて少数例であり、白内障害進行程度との関係は不明である。

家兎は 1 眼を GSH の検索に 1 眼を病理組織標本としたので、数例について、ナフタリン投与回数、水晶体濁濁発現状況、水晶体、毛様体上皮の病理所見について記す。

症例 2：水晶体 GSH (—)，毛様体上皮 GSH (—)
ナフタリン投与は第 1 日 30% 10 cc，第 2 日，第 4 日 5 cc，第 7 日 5 cc である。水晶体濁濁の発現が比較的遅く第 22 日に初めて細隙灯顕微鏡にて水晶体前面に線状の濁濁を 1 条縦に認めた。第 30 日線状の濁濁は殆んど進行していないが 3 時と 9 時の方向にも短かい線状の濁濁が加わった。同時に徹照法にて下方に車軸

状溷濁の初期のものを認めた。第 34 日、后極側に雲状の淡い溷濁を来たした。第 45 日殆んど成熟白内障となった。第 216 日摘出してホルマリン固定し病理組織標本とした。

水晶体の病理所見について見ると、核渦は消失し、上皮細胞は萎縮し核は染色性悪く不正円形で原形質に空腔を認める。后囊側には一層あるいは数層の上皮様細胞の増殖を認める。皮質部線維は全周にわたり崩壊変性強く后囊側には所々モルガン氏球形成を認める。

毛様体透明上皮は一部破壊されているが大体正常で著変はない。色素上皮は軽度萎縮し細胞の境界が判らない所もある。核はやや濃縮気味である。結合組織は軽度の線維化が見られ細胞浸潤はない。

症例 3：水晶体 GSH(－)、毛様体上皮 GSH(±) ナフタリン投与は第 1 日 30% 10 cc、第 3 日 10 cc である。水晶体の溷濁は第 18 日に初めて認められ、后極部にクモの巣状の溷濁と水晶体下方に后極に向う数条の溷濁を来たした。第 41 日徹照法にて車軸状溷濁を両側、下方に明らかに認め后囊側の溷濁も進行していた。第 52 日水晶体前囊側にもクモの巣状の溷濁を認めた。第 68 日成熟白内障となる。

水晶体の病理所見を見ると上皮細胞の核は大小不揃いで、不正円形となり、原形質の染色性悪く一部に空腔を認める。皮質部線維は全体に崩壊変性著しく、無構造となり后極側ではモルガン氏球をなしている所が多い。また仮性上皮細胞層、空腔の形成も認められる。

毛様体上皮、結合組織ともにその病理像は萎縮気味で透明上皮は破壊している所が多く色素上皮層も萎縮している部分が多い。

症例 5：水晶体 GSH(－)、毛様体上皮 GSH(±) ナフタリン投与は第 1 日 30% 10 cc、第 2 日 10 cc、第 6 日 10 cc である。水晶体溷濁の状況は第 18 日に前囊側に数個の斑点状溷濁を認めた。その後も前記溷濁はあまり進行していないが第 29 日后極部に雲状の溷濁を来たし、同時に徹照法にて車軸状溷濁の初期のものを認めた。以后水晶体溷濁は次第に進行し第 40 日溷濁度 4 の程度となったが、それ以後は殆んど進行しない様であった。第 221 日眼球摘出し標本とした。

水晶体の病理組織所見を見ると水晶体囊は上皮細胞に強い変化のある部では非薄となり表面波状で粗造となり所々消失している。上皮細胞は萎縮し原形質の染色性も悪く、核は不揃いで空腔形成も認められる。皮質部線維は崩壊変性強く后極側にはモルガン氏球形成、

仮性上皮層形成、軽度の石灰沈着、necrobiosis、水泡様細胞等を認めた。なお中心部の線維は著変なく人工的裂隙のみを認めた。

毛様体上皮細胞、結合組織ともに萎縮の傾向あり、透明上皮は破壊消失している部分が多い。結合組織も線維がやや密になっている。

症例 7：水晶体 GSH(卅)、毛様体上皮 GSH(±) ナフタリン投与は第 1 日 30% 10 cc、第 2 日 10 cc を行なった。第 27 日になるも水晶体溷濁は認められず第 29 日全身衰弱により死亡した。摘出水晶体には、赤道部の車軸状溷濁の初期のものを認めた。

水晶体の病理組織所見は水晶体囊、上皮細胞には著変を認めないが核渦の配列の乱れ、核の減少が見られた。また皮質部線維の崩壊は赤道部から后極側にかけて認められ、赤道部に近く空腔形成も認められた。

毛様体透明上皮は所により破壊し、また剥離している。色素上皮層も破壊している部があるが、結合組織は軽度のリンパ球浸潤がある。

症例 18：水晶体 GSH(卅)、毛様体上皮 GSH(++) ナフタリン投与は第 1 日 30% 10 cc、第 2 日 5 cc であるが、第 3 日死亡した。摘出した水晶体には溷濁は全く認められない。

水晶体の病理組織所見を見ると上皮細胞には著変はないが核渦は軽度の配列の乱れを認め、皮質部線維には前囊側の変化は軽度であるが、后囊側はエオジンに染り難い塊状物質に変化しつつあった。

毛様体の病理組織所見は上皮層、結合組織ともに殆んど変化を見ない。

症例 22：水晶体 GSH(+)、毛様体上皮 GSH(++) ナフタリン投与は家兎体重 1 kg のため第 1 日に 30% 5 cc、第 2 日 5 cc とした。第 14 日水晶体の前囊下と后囊下に雲状の溷濁が始まった。第 20 日徹照法にても明らかに溷濁を認められるようになった。第 29 日雲状の溷濁は一層著明となったが、スパイヘンらしきものは認められない。同日眼球摘出した。

水晶体の病理組織所見を見ると前囊下の水晶体皮質線維は崩壊し、ホモゲーンの物質となり、小さい空腔を認める。后囊側も皮質部線維の崩壊が著しく、大小不同の空腔も認めらる。また仮性上皮の増殖が見られた。

毛様体透明上皮は萎縮性で所々剥離している。色素上皮は配列が乱れ、原形質の染色悪く破壊している部もあるが、またかなり肥厚している部も認められる。また空腔形成、核が染らない部もある。結合組織は粗造

にして浮腫状であり、リンパ球の浸潤があり軽度の炎症を認める。

III. 角膜の GSH の消長

1. 実験材料および方法

人眼角膜は眼球摘出術、角膜移植術の際得た濁濁角膜、動物角膜は家兎、または小犬を用い、ヘルペス接種、卵白によるアレルギー性角膜炎、ブドウ球菌あるいは緑膿菌接種による化膿性角膜炎、実験的緑内障、 ^{90}Sr 照射等により得た濁濁角膜を材料とした。材料の角膜は2分し一方を病理組織標本とし10%ホルマリン固定し、一方を銅錯塩蛍光法によりGSHの観察を行なった。GSHの含有量は蛍光の強さに比例するので正常角膜の蛍光の強さを(+)として記録した。

2. 実験成績

各々の症例のGSH量、簡単な病歴、臨床的所見、病理組織的所見について以下に記す。

(1) 人眼角膜

1) 全眼球炎による濁濁角膜(村石)26才♂

GSH(+), 約6カ月前釘を刺して外傷性白内障を起したので、白内障線状摘出術を行なった。術後視力は(0.3+12D)であつたが約1カ月前より眼圧上昇(30~40 mmHg)が続いたので管錐術を施行した。術後第3日より眼痛眼瞼腫脹発熱あり全眼球炎となつた。エリスロマイシン内服、マイシリン注射等行なった後、第12日眼球内容除去術を施行した。高度の充血、結膜浮腫あり前房には膿が充滿し、角膜は全体に高度の濁濁あり多少帯黄色である。

組織所見は上皮細胞は剥離消失している部分もあるが、7~8層位に肥厚している所が多く、基底細胞は2倍位に腫大している所がある。実質は膨化し浮腫状である。中性多核白血球を主とする強い細胞浸潤がある。

2) 眼球瘍による濁濁角膜(神永)41才♂

GSH(±), 数年前葡萄膜炎を長期にわたり経過して眼球瘍となつたもので多少角膜も萎縮し、全体に角膜全層にわたり高度の濁濁がある。

組織所見を見ると上皮の表層部は1ないし3層になり、基底細胞も軽度に萎縮し原形質の染色悪く空胞を有するものもある。実質も萎縮し線維が粗になっている。またリンパ球浸潤を中等度に認める。

3) 角膜実質炎による濁濁角膜(徳竹)36才♂

GSH(-), 約20年前角膜実質炎となり角膜膜濁を残して治癒した。中央部は全層におよぶ濁濁強く白斑となり周辺部の濁濁は薄く虹彩透見可能である。視力

は眼前手動である。毛様充血はないが数カ所角膜深層の血管新生を認める。角膜移植術を行なった。組織所見は全体として上皮は変性萎縮している部が多く基底細胞の外2層位の所が多く基底細胞も萎縮している。実質層板は乱れ波状になり数個の新生血管と軽度のリンパ球、中性多核白血球の浸潤を認める。

4) 角膜実質炎による濁濁角膜(佐藤)32才♂

GSH(+), 13才の時角膜実質炎を罹患し角膜全層に濁濁す。濁濁は広範であるが比較的薄く中央部以外では虹彩透見可能である。視力は0.03である。毛様充血も角膜血管新生も殆んど認めない。角膜移植術を施行した。

病理組織所見を見ると上皮は一部分肥厚し8層位の部もあるが、基底細胞は大体正常である。実質の線維は粗造となり、膠様線維の変性を認める。リンパ球、中性多核白血球も少数認める。

5) 角膜膿瘍による濁濁角膜(湯川)26才♂

GSH(-), 約1年前角膜異物除去後に角膜膿瘍となりさらに内眼部にも炎症が波及したらしく、視力0であつた。僅かに結膜充血があるが異物感眼痛流涙等なく美容的意味の角膜移植術を施行した。角膜は濁濁強く全体が白斑であり虹彩全く透見不能である。

組織所見を見ると上皮肥厚している部が多く10層以上の部もある。基底細胞は著変ないが、Bowman氏膜は消失している所が多い。実質には組合組織の増殖、毛細管新生、軽度の中性多核白血球浸潤等を認めた。

(2) 動物角膜

1) ヘルペス接種第8日の角膜濁濁(家兎)

GSH(+), 角膜は中央部のみ濁濁し地図状にフルオレスチンに染る。結膜充血毛様充血ともに強く眼脂分泌あり。角膜内血管の新生は認めない。

組織所見を見ると上皮層は軽度の肥厚を認める部、上皮の剥離している部、萎縮し基底細胞ともう一層位に薄い部がある。角膜実質は軽度のリンパ球浸潤を認める。

2) ヘルペス接種第8日の家兎角膜

GSH(+), 角膜は中央部のみ軽度濁濁あり虹彩透見可能である。結膜充血毛様充血が強い。

組織所見は角膜上皮の萎縮している部が多く2ないし4層になっているが基底細胞は軽度の腫大を認める部も多い。また剥離している部も認める。上皮下の実質に数個の毛細管新生と僅かのリンパ球浸潤がある。

3) ヘルペス接種第15日の家兎角膜(硫酸銅1%点眼液にて治療)

GSH(+), 毛様充血著しく眼脂分泌多量で角膜は中央部に腎臓形の薄い濁濁ありフルオレスチンに染る。虹彩透見可能であり角膜血管新生は認めない。

組織所見は上皮の一部は崩壊剥離している。角膜実質はリンパ球, 中性多核白血球の浸潤強く, また一部に毛細血管新生あり, 実質層板の乱れた部も認められる。

4) ヘルペス接種第 15 日の家兎角膜 (GSH 点眼液にて治療)

GSH(-), 毛様充血は軽度で治癒傾向にあり角膜上方に多数パンヌスが入っている。中央部は小さい濁濁がありフルオレスチンに染るが虹彩透見可能である。

組織所見は一部の上皮に軽度の肥厚あり, また変性崩壊剥離した部も認める。角膜実質は実質層板の配列の乱れを認め, 多数の血管新生, リンパ球, 中性多核白血球浸潤を認める。

5) ヘルペス接種第 15 日の家兎角膜 (治療しない例)

GSH(+), 角膜は広範囲の軽度の濁濁があり, 僅かに毛様充血を認める。血管新生を認めるが濁濁は薄く充分虹彩透見可能である。

組織所見を見ると上皮は不規則に肥厚している部が多く基底細胞腫大を認める。角膜実質は血管新生とその周囲に軽度のリンパ球浸潤を認める。

6) ヘルペス接種第 27 日の家兎角膜 (GSH 点眼液にて治療した例)

GSH(+), 毛様充血は殆んど認めず, 角膜中央部に薄い濁濁を残して治癒した状態である。

組織所見としては角膜上皮は萎縮し, 上皮の中層部は萎縮消失しているが基底細胞は軽度に腫大し円形である。角膜実質の細胞浸潤は少なく僅かのリンパ球を認める。血管新生も僅かである。

7) ヘルペス接種第 27 の家兎角膜 (硫酸銅点眼液にて治療)

GSH(+), 毛様充血眼脂流涙等は認めないが, 多数の角膜パンヌスあり中央部は白斑となり虹彩透見困難である。

組織所見は角膜上皮は一部肥厚し 8 層位の部もあり, また変性萎縮した部もある。基底細胞は腫大している部が多い。角膜実質は実質層板の乱れあり血管新生多くリンパ球, 中性多核白血球, エオジン嗜好細胞の浸潤も認める。

8) ^{90}Sr 照射毎日 5 分間を 4 日間連続した家兎角膜

GSH(+), ^{90}Sr アプリケーターは 1 分間 4,000 rep の物を使用した。角膜は全体に軽度のビマン性濁濁あり軽度の毛様充血がある。

組織所見は上皮は一部萎縮, 変性崩壊ありまた一部は肥厚を認める。角膜実質は軽度に浮腫状で少数のリンパ球, エオジン嗜好細胞を認める。

9) ^{90}Sr 照射毎日 10 分間を 4 日間連続行なった家兎角膜

GSH(+), 前症例と大体同様の臨床所見で軽度の毛様充血あり角膜は広範な軽度のビマン性濁濁を認める。虹彩は充分透見可能である。

組織所見については角膜上皮は 3 ないし 5 層の細胞で軽度に萎縮を認め, 基底細胞は一部に変性萎縮を認める。角膜実質に著変なくリンパ球, エオジン嗜好細胞を僅かに認める。

10) ^{90}Sr 照射 15 分間連続 4 日間, 第 5 日 30 分間行なった家兎角膜

GSH(+), 角膜はやや強くビマン性に濁濁し毛様充血眼脂流涙も前 2 例に比し強い。角膜濁濁は肉眼的にも容易に認めるが虹彩透見可能である。

組織所見は角膜上皮層はかなりの肥厚を認め基底細胞の腫大がやや著明である。角膜実質はリンパ球, エオジン嗜好細胞の浸潤を軽度に認める。

11) ^{90}Sr 照射第 1 日 30 分, 第 5 日 30 分間した家兎角膜

GSH(+), 第 8 日の所見で角膜は全体に強い慢性濁濁を来した殊に中央部は濃い濁濁あり虹彩は辛うじて透見可能である。毛様充血流涙眼脂等の炎症症状が強い。

組織所見は角膜上皮の中層部の萎縮を認めるが基底細胞は著明に腫大し原形質がやや淡明になっている部もある。実質は軽度のリンパ球浸潤と血管新生があり, また角膜実質層板の配列の乱れが認められる。

12) ^{90}Sr 照射 45 分間 1 回 32 日後の家兎角膜

GSH(-), 毛様充血眼脂等は認めず角膜は全体にやや強い濁濁があり特に中央部は濁濁が濃く白斑となり虹彩透見は困難である。

組織所見は角膜上皮の変性萎縮が著明で薄くなり基底細胞も萎縮している。角膜実質は上皮下に血管新生を多数認めリンパ球, エオジン嗜好細胞も少数認める。実質層板の配列の乱れが著明で, 膠様線維の変性を認める。

13) 化膿性角膜炎の家兎濁濁角膜

GSH(+), ブドー球菌接種 48 時間後の所見で結膜

充血, 毛様充血, 眼脂が著明で角膜中央部は化膿し周辺部も殆んど透明部分がない。前房も膿が充満し全眼球炎となつている。

組織所見を見ると角膜上皮は崩壊剥離している部もあるが, 基底細胞腫大がやや著明である。実質には線維素の多い膿瘍形成を認め炎症細胞が充満している。

14) 化膿性角膜炎による家兎濁濁角膜

GSH(++)、角膜に緑膿菌を接種し 48 時間後の所見であるが前症例より炎症は軽いが, 毛様充血結膜充血眼脂が著明で, 角膜は全体に強い濁濁があり虹彩透見不能である。

組織所見は角膜上皮は軽度に肥厚し基底細胞も腫大している所が多いが一部上皮は剥離している。角膜実質は浮腫状で強い炎症細胞浸潤を認める。

15) アレルギー性角膜炎による小犬濁濁角膜

GSH(++)、小犬の腎筋に卵白を 2 cc 注射し 72 時間後に角膜に卵白を生理的食塩水に溶解させたもの 0.1 cc を注射し 24 時間後観察した。角膜はビマン性の軽度の濁濁があり毛様充血を僅かに認める。

組織所見については角膜上皮は 6 ないし 8 層に肥厚し基底細胞も軽度の腫大を認めるが, 原形質が淡明である。角膜実質は軽度に浮腫状でエオジン嗜好細胞中性多核白血球を少数認める。

16) アレルギー性角膜炎による濁濁角膜

GSH(+), 前症例と同様の操作に依り得た小犬の濁濁角膜で前例より濁濁が僅かに軽度である。虹彩透見は充分可能である。組織標本はない。

17) 実験的緑内障による小犬の濁濁角膜

GSH(+), 小犬の前房にパラフィンを注入し実験的緑内障を起さしめたもので, 軽度の毛様充血あり角膜は軽度のビマン性濁濁があり虹彩透見可能である。組織標本はない。

IV. 総括及び考按

眼球内各組織に関する GSH の濃度に就ては早くより種々の業績がある。殊に水晶体に就ては白内障に関連して詳細な報告がなされている。一方 GSH の検出法はその SH 基の定量に始まり種々の検出法が行なわれ最近では Aloxan 法さらに Glyoxalase 法が最も特異的検出法とされている。所が顕微鏡的組織化学的に GSH を検出するのは極めて困難である。何となれば GSH が水溶性であるので組織の固定から種々の障害に遭遇する。それにしてもニトロプルシッド反応始め種々の方法が考案されているが何れも SH 基の反応であり GSH に特異的と云うには困難である。

嘗て小口, 清水等²⁾は GSH の特異的検出法として銅錯塩蛍光法を考察した。そして眼各部の GSH の量的変化を追求した³⁾。その報告の中で視神経に多量の GSH を証明し, また緑内障末期患者の視神経には GSH が消失していたと云う。さらにチン氏帯あるいは毛様体透明上皮に GSH を証明したことは特筆すべきことである。

銅錯塩蛍光法は GSH に特異的である利点があるがある程度 GSH が水溶性のために流出する 憾みがある。併しチン氏帯の如き微細なものにも応用出来るのは極めて有利の方法と云わねばならない。私は銅錯塩蛍光法を用いて病的角膜と実験白内障 (Naphthalin) に就て該部の GSH の消長に就て調べた。

次に実験の概略を述べる。家兎は 26 羽使用し種々の程度の白内障を作りその水晶体濁濁程度と GSH 量との関係を追求した。詳細は表 1・2 にあるが, 白内障 0 度の場合の水晶体 GSH 量は全例正常であり, また毛様体上皮 GSH 量も正常である。白内障 1 度の場合は水晶体 GSH は不変であるが, 毛様体上皮 GSH 量は 4 例中 2 例に減少を認めた。白内障 2 度の場合は 4 例で, 水晶体 GSH 量は 2 例はやや著明に減少し他の 2 例も僅かに減少している。また毛様体上皮 GSH 量は 4 例の内 2 例に減少を認めた。白内障 3 度の場合は 4 例あり, 水晶体 GSH 量毛様体上皮 GSH 量ともに全例に減少を認めた。白内障 4 度の場合は 3 例で内 1 例は水晶体 GSH 毛様体上皮 GSH とともに全く消失していた。他の 2 例もかなりの減少を認めた。白内障 5 度の場合は 5 例で水晶体 GSH は全例全く消失し毛様体上皮 GSH も 4 例が全く消失し他の例も殆んど消失している。

虹彩, 網膜の GSH は成熟白内障に僅かの減少を認めた。角膜, 視束, 外眼筋等の GSH は白内障の進行程度に関係なく大体正常量である。病的角膜の GSH については後述する。

水晶体は他の組織に較べて格段に高濃度の GSH が含まれている。例えば大塚は 330.5 mg% 崔 356 mg%, 藤本 251 mg%, 難波 224 mg% と報告している。また角膜上皮にも多量に含まれ水晶体, 角膜の透明性保持に GSH は密接に関係して水晶体の GSH は白内障の発現に遥かに先行して減少が見られると報告されている。すなわち Müller⁵⁾ はナフタリン投与後 24 時間で水晶体に未だ濁濁が認められない時期にすでに 15% の GSH 減少があると云う。また Kinsey⁶⁾ は毎日 2~4 g のナフタリンを 5 日間投与した家兎の

水晶体 GSH は 40% の減少が認められたが水晶体の濁濁は認められず、また 4 羽の成熟白内障の水晶体 GSH は殆んど認められなかったと云っている。また難波⁷⁾は正常家兎の水晶体 GSH は 224 mg/100 g で成熟白内障では 42 mg/100 g であったと報告している。私の実験の場合は白内障 0 度および 1 度の症例では GSH は大体正常で Müller, Kinsey 等の云う様に白内障の発現に先んじて水晶体 GSH の減少が見られることはなかった。しかし銅錯塩蛍光法によったので微量の変化を見出せなかったかも知れないと云う事を考慮すべきかも知れない。

白内障が 3 度、4 度と進行するに従って水晶体 GSH 減少の程度も強くなり成熟白内障では殆んど GSH 蛍光は消失しているのは多くの実験報告に一致する。

毛様体上皮にも相当量の GSH が含まれていて例えば Herrmann & Moses⁸⁾ によれば 21~39 mg/100 g の含有量であるが、その消長についての文献は殆んどないが毛様体上皮の GSH も水晶体 GSH 同様ナフタリン白内障の場合かなりの変動があることは推測出来る。本実験においても毛様体上皮の GSH にもかなりの変動を認めた。すなわち水晶体 GSH の減少に先じて毛様体 GSH の減少が現われ白内障 1 度では水晶体 GSH の減少を認めないがすでに毛様体上皮 GSH の減少を認めた。またその減少の程度は白内障の進行に従って強くなり水晶体同様成熟白内障においては殆んど毛様体上皮 GSH を認めなかった。

小口等⁹⁾は幼若家兎のチン氏帯を離断することにより水晶体に栄養障害を起させ離断部に Dell を作りまた静注した色素がチン氏帯を経て水晶体に浸入している事等の実験に基づいてチン氏帯が水晶体のサスペンダーとしてのみでなく栄養経路の一つとしての役割を持っているのではないかと報告した。また小口⁹⁾によればチン氏帯にも GSH の存在が証明され、他方房水硝子体には GSH は極めて少量しか含有されていない事実から考えるに白内障の発現に毛様体上皮さらにチン氏帯と水晶体との関係は極めて密接なものと推測出来る。

先にも述べた様に水晶体 GSH と毛様体上皮 GSH は白内障の進行に従って漸減しているのであるが、Leinfelder¹⁰⁾ および Irving Puntteney¹¹⁾ は毛様体のみを X 線照射した場合には白内障を起し得なかった事を実験的に証明して毛様体と白内障の関係を否定的に見ている。然し X 線照射で毛様体のみにとどの程度傷害を起させ得るか疑問の余地がある。ナフタリンでは組

織所見から直接毛様体上皮を傷害することが考えられる。

ナフタリン白内障の病理所見については神島¹²⁾ が詳しく述べている。それによれば水晶体では先ず核渦に変化が起り減少配列の乱れ等退行変性が起り次いで線維の崩壊が核渦の内側部より起り前後皮質に波及する。一方水晶体上皮は核の濃縮が起り次いで后被膜下に増殖し孤立細胞嶋さらに仮性上皮細胞層を作り成熟白内障にては不規則な波状を呈した帯状の膨化線維と頹敗物質とが混在して破毀部を形成していると述べている。私の組織標本にも核渦の変化、上皮細胞の変化皮質部線維の崩壊変性、仮性上皮層、水泡様細胞の出現、モルガン氏球の形成等殆んど同様の所見が見られた。

しかし神島はナフタリン白内障にはモルガン氏球形成を認めていない。

ナフタリン白内障の毛様体上皮病理所見については電子顕微鏡による幾多の研究がなされている。私の標本においてもナフタリン投与后かなり早期に上皮の変性萎縮が見られ上皮細胞の配列の乱れ原形質の破壊、空胞の形成等の退行性変化が見られる。一方毛様体結合織部はナフタリン投与后 15~30 日のものでは浮腫状でリンパ球を主とする軽い細胞浸潤も認められる。

次に角膜の GSH であるが角膜は水晶体に次いで GSH 含有量が高い私は角膜実質炎にて濁濁した角膜に GSH が殆んど認められなかった例を知った事から角膜においても GSH と濁濁度とは密接な関係にあるのではないかと推定して本実験を行なったのであるがその結果は水晶体の如く単純な関係でないことが分る。すなわち濁濁が強くとも炎症症状の強い時期には GSH は増加しているものが多く、次第に炎症が消退すると GSH は減少しある程度時間を経て白斑となつたものでは GSH は殆んど消失している事を認めた。

角膜の GSH についての文献は角膜上皮に GSH 含有量が高いと云う事のみで殆んど見当らない。小口等は角膜の GSH は上皮の表層部より基底細胞に多いと報告している。

GSH の消長と組織所見の関係をみると GSH の増加例では上皮層の肥厚、基底細胞の腫大、実質の細胞浸潤が見られる事が多く GSH 減少例では上皮の変性萎縮、剥離等の所見が見られる事が多い。以上の事は基底細胞に多いこと、また赤血球、白血球にも GSH は多量に含まれていることから納得の行く事柄である。

小口、清水等は種々の角膜疾患に GSH 点眼液を使

赤 羽 論 文 附 図 (1)

症例：3 水晶体上皮細胞の核の変形と空胞形成

症例：3 水晶体皮質後囊側のモルガン氏球

症例：5 水晶体皮質の水疱様細胞の出現

症例：3 水晶体後囊側の仮性上皮細胞

症例：3 ナフタリンによる成熟白内障

症例：3 毛様体上皮および結合組織の萎縮並びに線維化

赤羽論文附图(2)

症例：22 毛様体上皮の萎縮，剝離と結合組織の浮腫

(2) の7) GSH (++) 角膜上皮層の肥厚と基底細胞腫大

症例：22 毛様体上皮の空胞形成

(2) の11) GSH (++) 角膜基底細胞の腫大と上皮の萎縮

症例：22 毛様体結合組織部の浮腫

(2) の12) GSH (-) 角膜上皮の萎縮

用し治癒を早める実験を行なつてかなり有効であつたと云つてゐる。呼吸代謝に重要な役動を持つ GSH を大量に必要とするものと思われる。

V. 結 論

家兎にナフタリン白内障を起させ、眼球各組織の GSH の消長を小口、清水銅錯塩蛍光法を用いて量的に追求し次の如き結果を得た。

1. 水晶体 GSH は白内障の進行に従つて漸減する云う先人の研究結果を追試し得た。(但し Kinsey 等の云う様に GSH 白内障出現以前に減少すると云う報告に就いては銅錯塩蛍光法に依つた為確たる結論は得られなかつた。)

2. 毛様体上皮の GSH も白内障の進行に従つて漸減する。

3. 上記の水晶体および毛様体上皮の GSH の漸減はともに白内障の進行に平行する。

4. 成熟白内障においては水晶体の GSH は殆んど消失する事は既に認められているが、毛様体上皮のそれも同様に殆んど消失している。

またナフタリン白内障を実験的に起せしめた家兎水晶体を組織学的に検索し次の如き結果を得た。水晶体濁濁発現までの日数に差があり、また眼球摘出時における白内障程度座度にも相違があるが、その病理所見は核渦の変化、上皮細胞の変化、皮質部線維の崩壊変性、仮性上皮層、水泡様細胞の出現、モルガン氏球形成等殆んど先人の研究結果と同様の所見が見られた。しかし神鳥氏はナフタリン白内障にモルガン氏球形成を認めないと述べて居られるが私の実験例ではモルガン氏球を認めた例も多い事が異なる点である。

次に人眼の諸疾患後の濁濁角膜および実験的に濁濁せしめた動物濁濁角膜に就て濁濁程度と GSH 量との関係を同じく銅錯塩蛍光法を用いて検討し次の結果を得た。

1. 炎症が高度で角膜濁濁が濃厚な際は角膜 GSH は増加するが、濁濁が淡い場合は正常角膜の GSH に近い値を示している。

2. 消炎後のものは濃厚濁濁を残した際は角膜 GSH は減少または消失するが濁濁の淡いもののそれは正常に近い。

上記の濁濁角膜を病理組織的に追求した結果、上皮層の肥厚、基底細胞の腫大、実質の細胞浸潤が見られる様な例では通常その角膜 GSH は増加して居り、上皮層の変性、萎縮が認められ、かつ、細胞浸潤が少ないものではその角膜 GSH は通例減少していた。

擱筆するに当り、小口教授、樋田講師、清水講師並びに病理学教室吉井助教授の御指導および御校閲に深謝致します。

文 献

- 1) Pirie, A : Endeavour., **17**, 181 (1958)
- 2) 小口昌美他 : 総合医学, **19**, 923
- 3) 岡村冬彦 : 日眼, **66**, 29 (1962)
- 4) 小口昌美 : 日眼, **66**, 1488 (1962)
- 5) Müller, H.K. : V. Graefes Arch Ophth., **140**, 171 (1959)
- 6) Kinsey, V.E. : Ophth. Fr., **9**, 983 (1949)
- 7) 難波淳典 : 臨眼, **14**, 12 (2057)
- 8) Hermann, & Moses. : J.B.C., **158**, 33 (1945)
- 9) 小口昌美他 : 日眼, **67**, 767 (1963)
- 10) Leinfelder. : Arch. Ophth., **49**, 257 (1953)
- 11) Irving Puntenney & David Schoch. : Trans. Amer. Ophth. Soc., **51**, 285 (1954)
- 12) 神鳥文雄 : 日眼, **54**, 附庄司記念, 343

(受付 : 1966 年 1 月 12 日)