特集 Marfan 症候群

眼科的立場から**

Marfan's Syndrome : Ophthalmological Viewpoints

中 島 章^{*1)} 鹿 島 佳代子^{*2)}
AKIRA NAKAJIMA, M.D. & KAYOKO KASHIMA, M.D.

北村教授が非常に親切なコメントをして下さったが、大変なつかしいスライドを見せていただき感無量だった。最後のラチリズムの動物実験、まだずいぶんきかない動物舎で、眼にも変化が出るかと二人でラットの眼を調べたことを思い出しながら拝見していた。アミノアセトニトリルというのは、なかなか手に入れにくく、あちこち苦労して手に入れたことを思い出した。眼というのは、非常に症状のつかまえやすい、しかも感覚器であるから、患者自身が気づきやすい点で、たとえば大動脈の変化というような或る日突然大事故を起こさない限り、本人にも回りにも調べない限りわからないというのと違い、非常にいい手がかりになる。そういう意味で眼科が窓口になって、珍しい病気をいっぱい見つけて、内科に送って、内科で色々な検査をしてバイオケミカルなところまでつめていただき、我々が目で見ている症状の生化学的な説明までつけて下さる、という意味でいわば共存共栄というか協力というか、いろんな面で既に進んでいる。私共にとっても非常にありがたいことである。マルファンについて私共が勉強した範囲で最近の知見も交えながらイントロダクション的なお話を、鹿島君が実際の症例・治療といったことについて申し上げてみたいと思う。

マルファンズシンドロームということで、私、人の名前というのは好きでないのだけれども、しからば何と呼ぶかということになると非常に長いことばになって、人の名前で症候群を呼ぶということは、このように多彩な症状を起こす一つの病気を呼ぶ場合には非常に便利であって、ほかの方法はないであろうと思うわけである。表1の様な色々な言葉があるのだが、いずれをとっても症状

Marfan's Syndrome

(Dystrophia Mesodermalis Congenita...)

Typus Marfanus, Arachnodactyly)

Classic Triad of Marfan's Syndrome

Subluxated Lenses

Skeletal Manifestation

Cardiovascular Diseases

表1 Marfan's Syndrome

- 尿中Hydroxyprolineの上昇
MEILMANN, E. etc. (1961)
JONES, C.R. etc. (1964)
- collagen cross-link formationの異常
collagen可溶性画分の増加
MACEK, M. etc. (1966)
- proteoglycan代謝異常
MATALON, R. etc. (1968)
LAMSBURG, S.J. etc. (1973)
- 動物におけるラチリズム、銅欠損症との関連
CHARLES, F.S. etc. (1980)
- aortaにおけるcollagen typeの変換
collagen type Iの減少とtype IIIの増加
THOMAS, K. etc. (1977)
(明確な病態生理は不明)

表2 マルファン症候群での生化学的異常

* 順天堂大学医学部眼科学教室 教授^{*1)} 助手^{*2)}
Department of Ophthalmology, Juntendo
University, School of Medicine

** 第221回順天堂医学会学術集会 (May 27, 1982)
(July 3, 1982 受付)

の一つしか言い表わしてくれない。ご承知のようにトリアスというのはレンズの脱臼、体型異常（長身など）、循環系異常、従って内科・眼科・整形外科という三科にまとまった学際的な病気ということになるわけである。

教室の中安が、最近までのマルファン症候群で生化学的なことでどの程度のことがわかっているか、というのをまとめてくれたのが表2である。ホモシスチン尿症などだと、ご承知のようにアミノ酸の代謝のどこということまでははっきり同定されているが、このマルファンについては表2のとおりまだはっきりしたどのエンザイムの変化ということまでつきとめられていない。それができれば世界的な仕事になるわけで、ぜひ内科の方で頑張ってもらいたいと思う。ハイドロキシプロリンが尿でふえるという報告、それからコラーゲンの構造——これはこの頃よくわかって来ており、三本のポリペプチドからなっている——その一本一本のエレメントになるコラーゲンのポリペプチドに色々な種類があるという所までこの頃よくわかっているが、その線維内のクロスリンクがうまくいっていないのではないか、逆に言う

とコラーゲンの可溶性画分が増加しているということではないかということ。それからタイプ1コラーゲンが減ってタイプ3がふえているのではないかというサジェスションがあるが、一応実験的な動物モデルとして先程のアミノアセトニトリルを食わしていると似たような症状が起こる。或いは銅の欠乏を起こさせても似たような症状が起こるというようなことが1つのモデルとして言われている。しからばそれが結合組織、特にコラーゲンのどこの、どういう所が異常を起こすような働きをするかということについては現在わかっていない。それがわかると全体が非常にスカッとすると思うが、残念ながらまだわかっていない。わかっていないということは、これから皆で研究し明らかにする望みがあるということであり、わかってしまったものにはあまり興味がないわけである。

図1は人の染色体の図で、現在400余りの遺伝病の遺伝子座が決まっている。眼科に関して言うと網膜色素変性の優性の家系、それから白内障のある形、それから有名な色覚異常、それから白子、などが眼科の病気と関係した遺伝子として定位されているものである。ほかは酵素関係で

図1 ヒトの染色体地図

あり、これだけ沢山の染色体の上の遺伝子が定位される大きな原因、力になったのは、岡田善雄先生が初めて報告された細胞融合の方法である。

岡田先生は、細胞融合をやられてずっと引き続きこういう応用をしておられたら、きっとノーベル賞だったろうなという話を、人類遺伝学会賞を選考する時にしたことがある。途中でちょっと細胞融合ができるというだけで、それを使って遺伝子座を決めることができるという応用に気づかず、外国の連中が一生懸命やっているのを横目で見ていたというようなことがあって、日本だけのもっと大きな仕事に育たなかったということがあつた。それを見ても、育つ可能性のある仕事というのをみんな鵜の目鷹の目で探し色々な人々が育てるということが大事だと感ずる次第である。

それは余談として、マルファン、これはコラーゲンのポリペプチドの遺伝子ではないかと言われる所で、そこにマルファンの遺伝子座があるのではないかという疑いがもたれている。もちろんマルファンは優性の遺伝であるから、それと同時に、各染色体にあるマーカー遺伝子（標識遺伝子）が大体全部血液型その他でわかっているから、それとのリンケージ（連鎖）を調べればマルファンの遺伝子がどの部分にあるかがわかるわけで、そういう意味で我々の所で優性の、家族の病状がよくわかった家系が沢山あるということは、染色体の上でマルファンの遺伝子がどこにあるかということ調べる上で、1つ材料を提供することになる。金はちょっとかかるが、こういうこともやってみたら面白いのではないかと思う。

それに関係してちょっと面白い現象を文献で読んだ。これは私共の材料を使って簡単に調べられるのだが、親年令効果というのがある。有名なのはダウン症候群である。ダウン症候群というのは、年をとった母親に多発する。私共が眼の異常で調べてみると、小眼球などで親が年をとったものほど多発するという事実がある。一方、優性の遺伝病で一例だけ家系に出ている孤発例を調べると、父親が年をとったものに多発するという現象があり、表3の様な病気について証明されている。

父親年令効果

Apert syndrome
Marfan syndrome
Achondroplastic dwarfism
Fibrodysplasia ossificans progressiva

母親年令効果

Down syndrome
Corneal opacity
Congenital cataract
Microphthalmos

出生順位効果

上位 Hypertrophic pyloric stenosis
Dislocation of the hip
Optic nerve atrophy
下位 Dwarfism
Spina bifida, Anencephaly
Microphthalmos

表3 親年令効果と出生順位効果

	水晶体偏位	近視	緑内障	網膜剝離	白内障	眼病なし
男 (35人)	27	20	4	2	4	2
女 (38人)	26	20	4	5	4	6
計 (73人)	53	40	8	7	8	8
発症率	0.7260	0.5479	0.1096	0.0959	0.1096	0.1096

表4 マルファン症候群の眼科的異常
(症状重複あり)

これは配偶子に、年をとるにつれて突然変異がだんだんたまっていくということと関係があるのではないかといわれている。従ってマルファンの孤発例を調べて父親の年令分布を調べて、それがコントロールと違っているかどうかというのは、やってみれば面白いと思う。ダウン症候群についてはみんながよく知っている。この遺伝学的な説明もはっきりついているわけである。多くのこのような病気は異質的なものだが、マルファン症候群は、我々あるいは北村教授の調べている家系は常染色体優性遺伝で説明がつく。もちろん孤発例もあるが、それは突然変異と考えていいのではないかということである。

目の異常というのは、水晶体の偏位、近視、緑内障、網膜剝離、白内障、その他いろいろあるが、一番問題のあるのは水晶体偏位である。このために視力が悪くなるわけだが、それ以外に目が大

小眼球における R_1 - L_E 散点図 Marfan における R_1 - L_E 散点図 図2 マルファンにおける R_1 - L_E 散点図

きいということがある。角膜曲率半径も大きく、眼球の前後径も大きい。要するに目全体が大きくなっているのがマルファン症候群の特徴である。これはたとえば牛眼のように、生まれつき眼内圧が高いという場合にも見られる。マルファン症候群の眼はまた緑内障もあるし、その手術をすると非常に高率に網膜剥離を起こす。ということは網膜色素上皮と神経網膜との間の結合がゆるい、或いは硝子体自身の構造がおかしい、目の大きさと硝子体とのアンバランスといったことがあるのではないか。それに加えて、手術の侵襲に対して異常な反応を起こすという、要するに外界からの侵襲に対する生体の防御が非常に弱まっているのではないかという感じがする。外界からの侵襲に対する生体の防御、或いは修復機構というのは、現在ひとつのトピックになっているが、もうひとつわからない面がある。しかし防御能力がベストであるのは生化学的に正常の場合であるらしい。マルファンのように結合組織の代謝のどこかが正常と違っているというものでは、そういうものが低下するらしい。これはマルファンには限らないが、ほかの色々な病気で、糖尿も入るが、そういうことがあるようである。ということは正常の、

人間の野生型が一番たくましいということだと思う。ただ、そういうだけでは科学にならないので、そのメカニズムをどのように説明するかというのがこれからの課題である。

表3は、順天堂で見た73例の症状の内訳で、水晶体偏位が53例、近視が40例、近視は水晶体がある状態での近視である。緑内障が1割、網膜剥離が1割。これは一般集団としてはとても高い頻度である。マルファンの人達は両眼失明の確率が非常に高い。気の毒な家系ということになるわけで、余程のことがない限りなるべく手をつけないでいたいというのが私共の願いである。

図2は、眼球の前後径 (L_E) と、曲率半径 (R_1) の関係を示した散点図である。マルファン症候群は角膜径も大きい、眼軸長も大きいというグループ、角膜径は大きくないが眼軸長だけが長いというグループの2つに分かれそうだが、これはもっと沢山の症例を集めなければいけないと思う。これは今から10年以上前のデータである。それ以来仕事が中断して現在まで症例が増えずにきている。こういう仕事はうちが早かったのだが、発表が大きな仕事の一部になっているので、文献にも引いてもらえず、情けない状態になっている。発

	Wilmer Institute No. Eyes	%	Juntendo Univ. No. Eyes	%
Ectopia Lentis	181	79	106	73
No Ectopia Lentis	49	21	40	27
Total	230	100	146	100

表5 水晶体偏位の頻度
Frequency of Ectopia Lentis in Patients
with Marfans Syndrome

表のしかたにも問題があったかと思う。

次にレンズが小さいということはよく考えてみると大変興味あることである。レンズというのは発生学的に、上皮系統の細胞が目の中へ落ちこみ袋の中に入り一生そこで生き続ける。一種の細胞が袋（水晶体嚢）の中で一生増えて生き続けるという奇妙な器官であるが、それがどうして正常に比べ小さくでき上がるか奇妙である。しかもチン氏帯がちゃんとあり、チン氏帯がずっと伸び、どっちかへずれる。コラーゲンの代謝が異常な場合、チン氏帯そのものはコラーゲンと近縁の分子ということになっており、異常になるのはわかるが、水晶体が大きくなれないというのは解せないという感じである。ひとつのヒントを我々に与えてくれていることになろうかと思う。レンズは偏位し、上・内上に偏位しているものが多い。ここがホモシスチン尿症とかマルフェサニー症候群とか他の水晶体偏位と違うところである。

表5はアメリカのウィルマー研究所の181例と、我々の所の106例で、水晶体偏位の頻度を出したものである。このあと、症例が我々の所でもっと増えているが、大体7割以上に見られ、かなり症状としては多い。偏位がないと云っても臨床的にわからないだけで、ちょっとはずれていることもあるのではないかと思う。ただ、水晶体の症状は100%でないところがミソであり、たとえばある生化学的な異常では症状によっては100%でなければおかしい症状もあるが、この場合は100%には出ないというあたりは思わせぶりなところがある。高率には出ているが100%に出るわけではない。症状に重い軽いがあるというあたりがひとつ

図3 水晶体偏位

図4 マルファン症候群の水晶体偏位

のヒント。どう謎解きをするかは将来の問題であろう。

図3は、マルファン症候群の水晶体偏位を示した写真で、下の方が上に比べてあいている。従って上へ偏位しているわけである。図4ではエッジがよく示されている。瞳孔内に水晶体のエッジがかかるとどっちにも合わせようがなくなり、視力も悪くなり手術をするかどうかということになるが、前述のように手術はマルファンにとって危険が大きいのであるべく手術をせず光学的に逃げられる限り逃げるということになる。出来るだけコンタクトレンズや眼鏡を使って視力を出す、それでも視力が悪い場合には水晶体を取り出し、めがねをかけるということになる。ただ、その場合手術により網膜剥離を発生する率が高いので、いかにしてそれを防ぐかが頭の痛い問題である。ま

た緑内障の薬物治療がうまくゆかなければ、やはり手術ということになるが、眼圧を下げ過ぎると網膜剥離が起こることになる。だから、あ

る意味の手づまりの状態であり、できるだけ視力は我慢してもらい、そっとして大きくなってもらうということになる。とは言うものの、手術をしてうまくいっている例も沢山ある。しかし、正常人のように気軽にはできない。だから患者さんには、よく因果を含めて手術をするということになる。

マルファン症候群というのは、非常にまれな疾患で、北アイルランド全体でわずかに何十例という調査がある。日本での発病率を調べる必要がある。手術をして全く反応も合併症も起こらず治ってしまうというのが理想だが、同じ様に手術をしても人により反応が強かったり合併症を起こしたり、それがなぜだかわからないということがあ。本には何でもうまくいくように書いてあるが決してそういうことはない。そういう問題を解明する上で患者さんの素因を考えざるを得ない場合が多い。その様な素因のひとつの例になるという意味で、マルファン症候群は外科系にとっても非常に大事な病気、将来もっと解明していかななくてはならない病気だと考えている。

最後に具体的な症例や治療について、鹿島助手から紹介する。

表6は、水晶体摘出にふみ切った理由の表である。視力が悪いという理由で摘出されたものが、ウィルマーの例では47%であるが、順天堂の例では45%である。緑内障の発作のため、選択の余地なく緊急手術というのが、ウィルマーの例では15

Indications	Wilmer No. Eyes (%)	Juntendo No. Eyes (%)
Decreased visual acuity	22 (47)	5 (45)
Presence of glaucoma	7* (15)	6 (55)
Reason not given	18 (38)	0 (0)
Total	47 (100)	11 (100)

表6 Reasons Given for the Removal of Dislocated Lenses in Patients with the Marfan's Syndrome

*Four lenses were located in the anterior chamber.

Status	Wilmer No. Eyes (%)	Juntendo No. Eyes (%)
Improved	27 (61)	5 (45)
Unchanged	6 (14)	0 (0)
Worse	8 (18)	6 (55)
Unknown but final acuity 20/30 or better	3 (7)	0 (0)
Total	44* (100)	11 (100)

表7 Change in Visual Acuity After Lens Surgery in Patients with the Marfan's Syndrome

*No visual acuity reported for three of the 47 patients.

Age	Sex	Reason	Method	Visual Acuity Before Ope	Visual Acuity After Ope
9	F	Low Vision	Aspiration	RV=(0.2× -12.0cCYL, -2 A 180°)	RV=(0.9×CL)
40	M	Cataract	Aspiration	LV=(0.2× -12.0)	LV=(0.5×CL)
			Intracapsular Extraction	RV=0.1(N.C.)	RV=(0.5× +12.0)
			Intracapsular Extraction	LV=(0.07× CL)	LV=(0.5× +13.87)
33	M	Cataract	Intracapsular Extraction	LV=0.01 (N.C.)	LV=(0.5× +6.5)
				LV=(0.5× +8.0)	LV=MM (0.1× +13.5)

表8 Lens Extraction for Marfan's Syndrome

%, 順天堂では55%である。ウィルマーの例で、理由が明記されていないものは38%ある。これは変位した水晶体があるからとるというもので、合併症の多い手術なので安易に摘出するのは決して良いことではない。

表7は、水晶体摘出後の視力の変化であるが、必ずしも摘出により良くなっていない例が多い。緑内障発作も含むのでやむをえない結果でもあるが、安易に手術にふみ切ってはいけない理由の一つである。

表8は、視力が悪いという理由で水晶体摘出し順天堂の6眼の術前、術後の視力経過である。

Complication	Wilmer No. Eyes*	Juntendo No. Eyes
Manifest vitreous loss	10	11
Vitreous to the wound	4	11
Iris prolapse	4	0
persistent corneal edema	4	0
Recurrent hyphema	2	0
Persistent iritis	1	2
Filtering bleb	1	0
Flat anterior chamber	1	0

表9 Immediate Complications of lens Surgery in Patients with the Marfan's Syndrome

*In 51% of 47 eyes; several eyes developed more than one complication.

9才の女子の例は、両親の強い希望で手術にふみ切っているが、現在の所、コンタクトレンズで良好な視力を得ている。33才の白内障の例は、術後1カ月で網膜剥離を来し、視力は短期間良好であったのみである。

表9は、術後早期に起こった合併症の表である。硝子体脱出と創部へのかん入は、後に網膜剥離の誘因ともなるものであるが、偏位した水晶体摘出時にはどうしても起こってしまうことが多い。

Etiology	No. among 181 Eyes with Ectopia Lentis	No. among 47 Aphakic Eyes
Lens in anterior chamber	5	
Lens luxated into vitreous	4	
Chronic simple glaucoma	2*	6*
Trauma	1	
Iritis with retinal detachment	1	
Iritis	1	
Following three retinal detachment operations		1
Total	14(7.7%)	7(14.8%)

表10 Glaucoma in the Marfan's Syndrome

*Controlled on medical therapy; no disk or field confirmation.

Age	Sex	Visual Acuity	Type	Therapy
29	M	RV=SL(+) LV=0.01(0.02× +13.0)	Pupillary Block Pupillary Block + Uveitis	Lens Extraction
40	F	LV=0.2(0.4× +1.0< CYL, -1.0 A90°)	Pupillary Block	Lens Extraction
40	M	LV=0.2(0.4× +1.0< CYL, -1.0 A90°)	Pupillary Block	Lens Extraction
41	F	RV=SL(-) LV=MM~ND	Rubeotic Glaucoma Aphakic Glaucoma	Cryo Medication
42	M	RV=SL(-)	Unknown	
51	M	RV=0.1(0.2× +7.5) LV=(0.9×5.0< CYL, +1.0 A180°)	Pigmentary Glaucoma	Medication
65	M	RV=SL(-) LV=(0.4× +8.0< CYL, +1.50 A180°)	Pupillary Block Vitreous Herniation	Extraction Medication

表11 Glaucoma in Marfan's Syndrome

表12 Retinal Detachment in Marfan Syndrome (Juntendo)

Age	Sex
29	M, RV=SL(+) LV=0.01(0.02× +3.0)
29	F, RV=SL(+)
30	F, RV=SL(+)* LV=SL(+)*
31	F, RV=(0.4× +8.0)
33	M, LV=(0.1× +13.0)*
41	F, RV=SL(-)
42	F, LV=(0.5× +13.87)
42	M, RV=SL(-) LV=SL(±)*

*Aphakic Eye

Success Rate 2/12 (17%)

Bilateral Case 3/19 (32%)

表13 Visual Aquity Compared with Age in 69 eyes with the Marfan's Syndrome with Dislocated Lenses

in 69 eyes.					
age	0—10	11—20	21—30	31—40	41—
V.A					
0.5—	(36%) 10	(50%) 4	(38%) 6	(17%) 1	(18%) 2
0.5—0.1	(50%) 14	(25%) 2	(31%) 5	(50%) 3	(18%) 2
—0.1	(14%) 4	(25%) 2	(31%) 5	(34%) 2	(64%) 7

表10は、緑内障を合併した例の表である。ある日突然偏位していた水晶体が前房に落ちたり瞳孔領にかんとんしたりして発作を起こして緊急手術を要する患者が多い。

表11は、順天堂の緑内障の例の表である。緑内障も視力低下を招く大きな原因であることが明らかである。

表12は、網膜剥離の例である。有水晶体の患者さんの手術成功率は90%を超えるが、マルファンの例では成功率は17%と低く、しかも両眼に発症して、失明している例が多い。

表13は総合的にマルファン症候群の視力分布を

みたものである。若年においては、偏位した水晶体による弱視の発生のため低視力のものが多い。又、20才を越えると、緑内障、網膜剥離などの合併症が増加し、40才を超えると0.5以上の視力を持つものは、18%と低下してしまう。大血管に対する手術が成功するようになり寿命が延びる可能性のある現在、年令と共に眼合併症はふえ、眼科的にはむずかしい問題をかかえていくことになるように思われる。

文 献

- 1) Burch, F.E. : Association of ectopia lentis with arachnodactyly : Arch. Ophth., 15, 645, 1936.
- 2) Theobald, G. D. : Histologic eye findings in arachnodactyly : Am. J. Ophth., 24, 1132, 1941.
- 3) Rados, A. : Marfan's syndrome : Arch. Ophth., 27, 477, 1942.
- 4) Lloyd, R.I. : Clinical course of ocular complications of arachnodactyly : Arch. Ophth., 40, 558, 1948.
- 5) Reeh, M.J., & Lehman, W.L. : Marfan's syndrome (arachnodactyly) with ectopia lentis : Tr. Am. Acad. Ophth. Otolaryng., 58, 212, 1954.
- 6) Burian, H.M. : A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma : with description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo) : Am. J. Ophth., 50, 1187, 1960.
- 7) Bowers, D. : Williams' prior description of Marfan's syndrome : Am. J. Ophth., 50, 154, 1960.
- 8) Von Noorden, G.K., & Schultz, R.O. : A gonioscopic study of the chamber angle in Marfan's syndrome : Arch. Ophth., 64, 929, 1960.
- 9) Burian, H.M., and Allen, L. : Histologic study of the chamber angle of patients with Marfan's syndrome : Arch. Ophth., 65, 323, 1961.
- 10) Gordon, A.M. : Abraham Lincoln. A medical appraisal : J. Kentucky med. Ass., 90, 249—256, 1962.
- 11) Jones, C.R., Bergman, M.W., Kittner, P.J.,

- & Halbritter, R. : Urinary hydroxyproline excretion in marfan's syndrome as compared with age matched controls : Proc. Soc. exp. Biol. Med., **116**, 931~933, 1964.
- 12) Chandler, P.A. : Choice of treatment in dislocation of the lens : Arch. Ophth., **71**, 765, 1964.
- 13) Norton, E.W.D. : Retinal detachment in aphakia : Am. J. Ophth., **58**, 111, 1964.
- 14) Lieberman, T.W., Podos, S.M., & Hartstein, H. : Acute glaucoma, ectopia lentis and homocystinuria : Am. J. Ophth., **61**, 252, 1966.
- 15) Wachtel, J.G. : The ocular pathology of Marfan's syndrome : Arch. Ophth., **76**, 512, 1966.
- 16) Macek, M., Hurych, J., Chvapil, M., & Kadlecova, V. : Study on fibroblasts in Marfan's syndrome : Humangenetik, **3**, 87~97, 1966.
- 17) Jarrett, W.H. : Dislocation of the lens : Arch. Ophth., **78**, 289, 1967.
- 18) Allen, R.A., Straatsma, B.R., Apt, L., & Hall, M.O. : Ocular manifestations of the Marfan syndrome : Tr. Am. Acad. Ophth. Otolaryng., **71**, 18, 1967.
- 19) Laitinen, O., Uitto, J., Jivanainen, M., Hanuksela, M., & Kivirikko, K.J. : Collagen metabolism of the skin in Marfan's syndrome : Clinica chim. Acta, **21**, 321~326, 1968.
- 20) Maumenee, A.E., & Ryan, S.J. : Aspiration technique in the management of the dislocated lens : Am. J. Ophth., **68**, 808, 1969.
- 21) Heilmann, K., Suschke, J., Kunze, D., & Murken, J.D. : Marfan Syndrom : Eine vererbare Störung des Bindegewebes : Klin. Pediat., **185**, 43~51, 1972.
- 22) Mckusick, V.A. : The Marfan Syndrome : Heritable disorders of connective tissue : p. 61, C.V. Mosby Saint Louis, 61, 1972.
- 23) Murdoch, J.L., Walker, B.A. & Mckusick, V.A. : Parental age effects on the occurrence of new mutations for marfan syndrome : Ann. Hum. Genet., **35**, 331, 1972.
- 24) Lamsberg, S.J. & Dorfman, A. : Synthesis and degradation of hyaluronic acid in the cultured fibroblasts of Marfan's disease : J. Clin. Invest., **52**, 2428~2433, 1973.
- 25) Cross H.E., & Jensen, A.D. : Ocular manifestations in Marfan's syndrome and homocystinuria : Am. J. Ophth. **75**, 405, 1973.
- 26) Allen R.A., Straatsma, B.R., Apt L., & Hall, M.O. : Ocular manifestations of the Marfan syndrome : Trans Am. Acad. Ophth. Otolaryngol., **76**(1), 18, 1973.
- 27) Gay, S., Muller, P.K., Lemmen, C., Remberger, K., Matzen, K., & Kuhn, K. : Immunohistological study on collagen in cartilage-bone metamorphosis and degenerate osteoarthritis : Klin. Wschr., **54**, 969~976, 1976.
- 28) Fried, K., & Krakowsky, D. : Probable autosomal recessive Marfan syndrome : J. Med. Genet., **14**, 359, 1977.
- 29) Krieg, T., Muller P.K., Rackwitz, R., Halbritter, R., Jahrmarker, H. & Klinner W. : Neue Klinische und biochemische Befunde zum Marfan's syndrom (in preparation)