

涙腺由来の悪性筋上皮腫の 1 例

飯田 和之, 敷島 敬悟, 大城戸真喜子, 佐藤 成明, 増田洋一郎

東京慈恵会医科大学眼科学教室

要 約

背 景：涙腺部に発生する悪性腫瘍として、今回我々は急激な悪化を来した涙腺原発の悪性筋上皮腫の 1 例を経験した。

症 例：77 歳男性で、左眼の増強する眼球突出を主訴として受診した。副腎皮質ステロイド剤の投与を開始したが治療に反応せず、画像検査結果から腫瘍性病変の診断のもと、外側眼窩開窓術を施行した。

結 果：摘出された腫瘍のヘマトキシリン・エジオン染色では、正常涙腺構造と、その腺葉の周囲から形態が崩れていくような部分があった。紡錘型の明るい細胞質を有する肉腫様の変化があった。免疫組織染色では、腫瘍細胞は epithelial membrane antigen (EMA) および α -smooth muscle actin (α -SMA) で陽性所見があった。電子顕微鏡所見で細胞接合部に desmosome があった。

結 論：近年、組織構成による腫瘍の再分類により多形腺腫と筋上皮細胞腫との境界を区別する試みがなされており、今回の症例においては管腔形成があったが、その割合は少なく、筋上皮由来優位の腫瘍と考えられた。(日眼会誌 105: 42—46, 2001)

キーワード：悪性筋上皮腫, 涙腺, 筋上皮, 多形腺腫, 免疫組織染色

A Case of Malignant Myoepithelioma in the Lacrimal Gland

Kazuyuki Iida, Keigo Shikishima, Makiko Okido, Shigeaki Sato and Yoichiro Masuda

Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine

Abstract

Background : A case of malignant myoepithelioma in the lacrimal gland is reported.

Case : The patient, a 77-year-old male with increasing proptosis in the left eye was referred to us. Steroid therapy was not effective, therefore lateral orbitotomy was performed.

Result : On pathological examination, the proper structure of actini was normal, but the cord of actini revealed the destruction layer tapering into the surrounding area. The tumor was composed of sarcomatoid changes with spindle-shaped cells, collagen fibers, and myxoid pattern. immunohistochemically, tumor cells were positive for epithelial membrane antigen (EMA) and α -smooth muscle actin (α -SMA).

Electronmicroscopy showed desmosomes in intercellular junctions.

Conclusion : Recently, there have been attempts to distinguish myoepithelioma from pleomorphic adenoma on the basis of cellular organization. In our case, duct formation was less than in pleomorphic adenoma. Therefore we diagnosed this tumor as malignant myoepithelioma. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 42—46, 2001)

Key words : Malignant myoepithelioma, Lacrimal gland, Myoepithelial cell, Pleomorphic adenoma, Immunohistochemical study

I 緒 言

涙腺部に発生する悪性腫瘍として、上皮性では腺様嚢胞癌、多形腺癌などが、非上皮性では悪性リンパ腫などが一般的である¹⁾。唾液腺や耳下腺などの外分泌腺に発生する上皮性腫瘍である多形腺腫、腺癌は多彩な像を呈するが、近年、この腫瘍細胞が腺上皮だけでなく、筋上皮細胞にも由来していることが電子顕微鏡や免疫組織化学的手法により解明されてきている^{2)~4)}。この筋上皮由来が優位である腫瘍として、筋上皮腫ならびに悪性筋上皮腫という存在が注目されている^{5)~8)}。しかし、涙腺原発の悪性筋上皮腫に関しては過去に 1 例報告⁷⁾があるのみである。今回、我々は急激な悪化を来した涙腺原発の悪性筋上皮腫の 1 例を経験したので以下に報告する。

別刷請求先：〒417-0048 富士市高島町 40 医師住宅 C 棟 52 号室 飯田 和之
(平成 11 年 10 月 25 日受付, 平成 12 年 6 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuyuki Iida, M.D. Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine.
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

(Received October 25, 1999 and accepted in revised form June 6, 2000)



図 1 外眼部所見.

角膜びらん, 眼球突出, 高度の結膜充血と浮腫, 眼球の下方偏位がある.

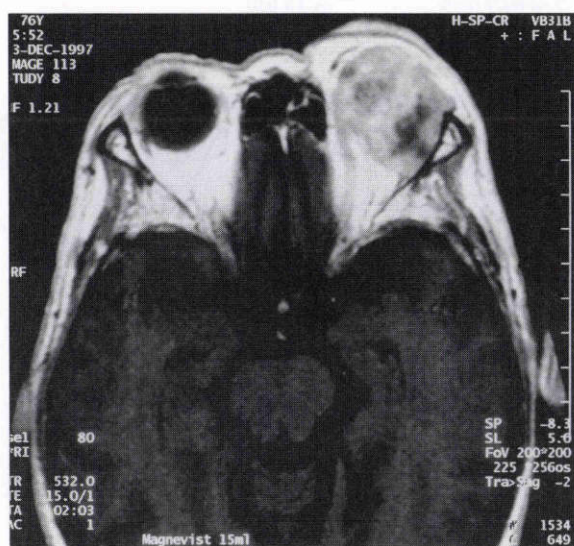


図 2 Magnetic resonance imaging (MRI) T1 強調画像所見.

眼球, 視神経を圧迫し, 等信号と高信号が混在した不均一な比較的境界明瞭な像を呈する.

II 症 例

症 例: 77 歳, 男性.

主 訴: 左眼球突出.

現病歴: 1997 年 8 月から左眼の充血と違和感があり, 近医で抗生物質の点眼を処方されたが症状は改善しなかった. 同年 10 月から眼球突出が出現したため, magnetic resonance imaging (以下, MRI) を施行したところ, 眼球および視神経を圧迫する腫瘍があったため, 同年 11 月 12 日東京慈恵会医科大学附属病院眼科を紹介受診となった.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 特記すべきことなし.

初診時所見: 視力は右眼 0.7 (0.9 × +0.50 D cyl 0.75 D Ax 70°), 左眼 0.02 (矯正不能). 眼圧は右眼 14 mmHg,

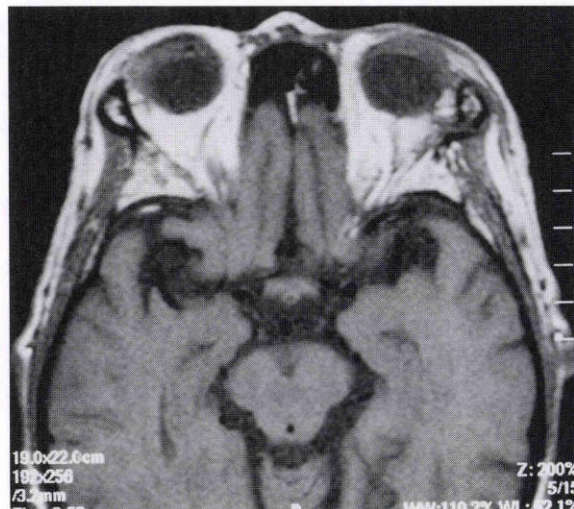


図 3 術後 MRI.

腫瘍が全摘されている像を示している.

左眼 10 mmHg. 瞳孔不同はなかった. ヘルテル眼球突出計で右眼 14 mm, 左眼 24 mm. 眼位, 眼球運動検査では, 左眼は全方向に眼球運動制限があった. 前眼部では, 左眼に角膜びらん, 眼球突出, 高度の結膜充血と浮腫, 眼球の下方偏位があった (図 1). 左眼眼底は, 視神経乳頭の発赤腫脹, 腫瘍による圧迫と思われる脈絡膜皺壁があった. 右眼には異常所見はなかった. MRI では, 腫瘍は眼窩内を大きく占拠し, 眼球および視神経を圧迫し, 眼窩外側から上方にかけて存在し, 眼球後方まで及んでいた. T1 強調画像では, 等信号と高信号が混在した, 不均一な比較的境界明瞭な像であった (図 2).

経 過: 急激な眼球突出の進行などの臨床所見から眼窩炎性偽腫瘍などの炎症性疾患を念頭に置き, 副腎皮質ステロイド剤の投与を開始したが治療に反応せず, 画像検査結果から腫瘍性病変の診断のもと, 1997 年 12 月 18 日外側眼窩開窓術を施行した. 手術は眼科側壁を大きく開窓し, 上部円蓋部結膜も切開し, combined method で腫瘍は一塊として摘出された. 術後の MRI を図 3 に示した.

術後経過良好であったが, その後 1998 年 3 月の MRI で眼窩外上方に再発があったため, 左眼窩への放射線治療を総量 50 Gy 施行とした. 腫瘍は縮小傾向があり, その後 1999 年 9 月の時点で明らかな再発はない.

組織病理像: ヘマトキシリン・エオジン (以下, HE) 染色では, 正常涙腺構造とその周辺の腫瘍部位があった. 腫瘍に管腔形成はほとんどなかった (図 4). 強拡大では正常な涙腺構造がみられ, 周囲に腫瘍細胞があった. 正常な腺様構造の周囲が不明瞭で腫瘍病巣に移行していた. それは, あたかも腺様の周囲から形態がくずれていくような所見であった. 周辺部から間質には, 紡錘, 類円形の明るい細胞質を有する多型性を示す肉腫様の腫瘍細胞があり, 有糸核分裂も高頻度にあった. 膠原線維の豊富な部位

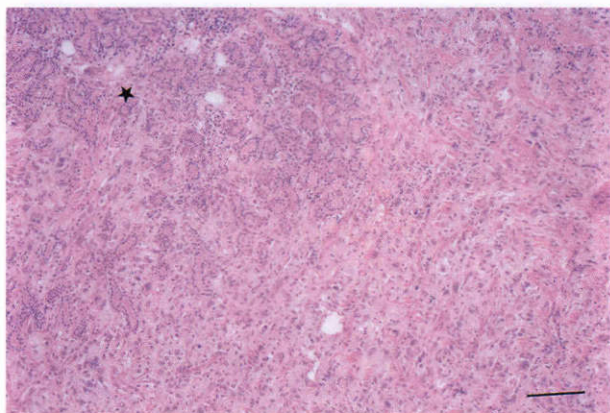


図4 ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色所見.
星印は正常涙腺構造とその周辺の腫瘍部位を示す. 腫瘍に管腔形成はほとんどみられていない. バーは 100 μ m

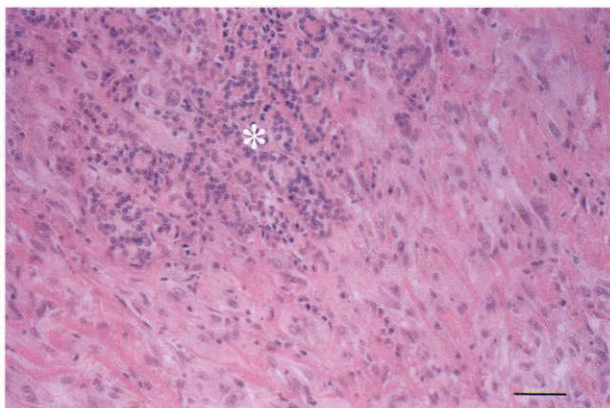


図5 HE 染色所見.

星印は正常な涙腺構造があり, 周囲に腫瘍細胞がある. 正常な腺様構造の周囲が不明瞭で腫瘍病巣に移行していた. それは, あたかも腺様の周囲より形態がくずれていくような所見であった. 病巣内に管腔形成はほとんどない. バーは 30 μ m

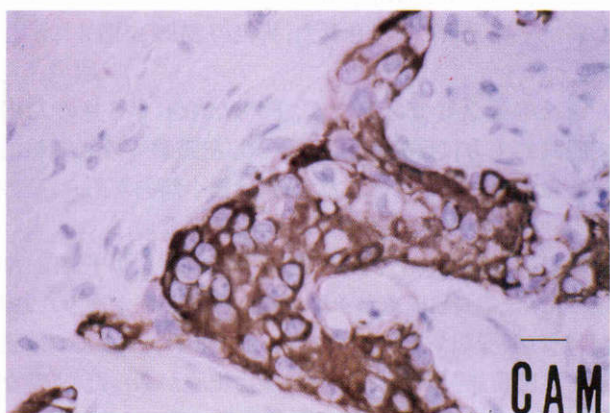


図6 CAM 5.2 免疫組織染色所見.

正常腺上皮は周囲が辺縁明瞭に染色されていた. 腫瘍自体の染色は陰性であった. バーは 15 μ m

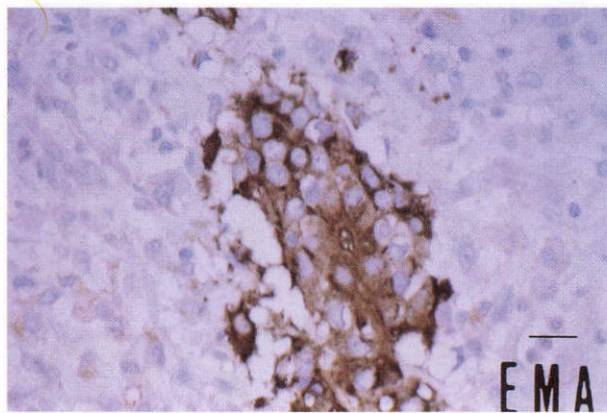


図7 Epithelial membrane antigen (EMA)免疫組織染色所見.

正常腺上皮は強陽性を示した. CAM 5.2 に比べ周辺部の辺縁が明瞭ではなく, 不鮮明で形態がくずれていくような部分があった. バーは 15 μ m

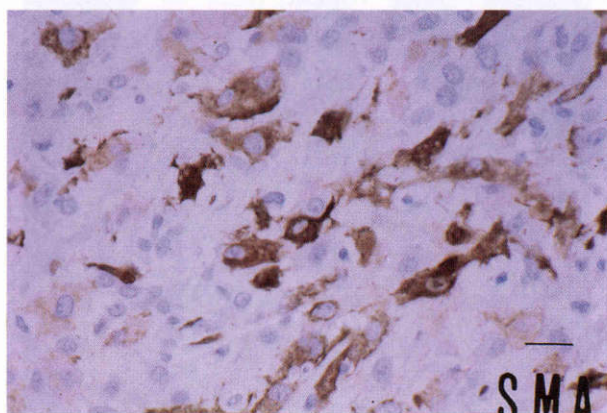


図8 Smooth muscle actin (SMA)免疫組織染色所見.

腫瘍細胞が一部で陽性の所見がある. バーは 15 μ m

や粘液腫様の部位も一部にあった. 病巣内に管腔形成はほとんどなかった(図5). 免疫組織染色では, サイトケラチンに広いスペクトルを持つ CAM 5.2 では正常腺上皮は周囲が辺縁明瞭に染色されていた. 腫瘍自体の染色は陰性であった(図6). CAM 5.2 より広範に全上皮に陽性を示す epithelial membrane antigen (以下, EMA) では正常腺上皮は強陽性を示した. CAM 5.2 に比べ周辺部の辺縁が明瞭ではなく不鮮明で形態がくずれていくような部分があり, そのくずれから腫瘍細胞のつながりがあった(図7). また, 平滑筋に特異性の高い α -smooth muscle actin (以下, SMA) で腫瘍細胞が一部で陽性の所見があった(図8). 電子顕微鏡所見で細胞接合部に desmosome があった(図9). その他の desmin, vimentin, α -antichymotripsin (ACT), glial fibrillary acidic protein (GFAP), S-100, KP-1 (マクロファージに対するマーカー), HMB 45 (悪性黒色腫に対するマーカー), HHF (平滑筋に対するマーカー), VWF VIII (血管内皮に対する



図 9 電子顕微鏡所見.
細胞接合部に desmosome (矢印) がある. パーは 1 μm

表 1 免疫組織化学的所見

染色マーカー	腫瘍細胞	正常腺上皮
EMA	+	+
CAM 5.2	-	+
Desmin	-	-
Vimentin	-	-
GFAP	-	-
α-SMA	+	- ~ +
HHF	-	-
S-100	-	+
KP-1	-	-
α-ACT	-	-
HMB 45	-	-
VWF	-	-

EMA : epithelial membrane antigen
GFAP : glial fibrillary acidic protein
SMA : smooth muscles actin

表 2 鑑別疾患

- 1) 多形腺癌
- 2) 腺様嚢胞癌
- 3) 腺癌, 粘液表皮様癌
- 4) 悪性線維性組織球腫
- 5) 脂肪肉腫 : 多形型
- 6) 横紋筋肉腫 : 多形型
- 7) 平滑筋肉腫
- 8) 線維肉腫
- 9) 血管周皮腫
- 10) 無色素性悪性黒色腫
- 11) 二次性 / 転移性癌

マーカー)は陰性であった(表 1)。

III 考 按

涙腺部上皮性悪性腫瘍の代表である多型腺癌は, 経過中に多形腺腫の一部から悪性化する場合が多く, 通常多形腺腫の所見と腺癌などの所見が混在している. この多形腺癌の特徴である様々な間葉系腫瘍の発生に筋上皮細胞が強く関与しているといわれている^{2)~4)}. 筋上皮細胞は上皮性と非上皮性の両面の性質を持つ特殊な細胞で, 多形腺腫が持つ多彩な細胞像は筋上皮細胞が持つ多型性の potential に由来する metaplasia と考えられている. 近年, この筋上皮細胞由来の腫瘍細胞が腺上皮細胞由来の腫瘍細胞に比較して, 優位を示す筋上皮細胞腫という概念が注目されてきた^{5)~9)}. 筋上皮細胞腫は稀な疾患であるが, 唾液腺に多く, 涙腺部に発生することは少なく,

涙腺原発の悪性筋上皮腫に関しては過去に 1 例報告⁷⁾があるのみである. 過去の報告においては, 涙腺筋上皮腫は粘液腫様変化を含む紡錘形細胞を示し⁵⁾⁶⁾⁸⁾, 悪性では多形腺腫から二次的に発生した明細胞を有する悪性腫瘍の所見を示している⁷⁾. これらの所見は我々の症例とは異なるものであるが, 今回の症例では, 上皮性, 非上皮性, 各々の腫瘍の側面を示す多彩な所見を示していた. まず, 腺葉の周囲から形態が崩れていくような所見があるが, これは Spencer¹⁰⁾の涙腺多形腺腫の病理所見図 12~82 “myoepithelial” layer tapering into the ~との記載に類似の所見であった. 次に形態の崩れの部位から続く細胞が脱分化を示し, 紡錘, 類円形の肉腫様の未熟な細胞があったこと, 免疫組織染色において上皮性のマーカーである EMA と平滑筋に特異性の高い α-SMA に腫瘍細胞が陽性を示したことから, 腫瘍細胞は上皮性と平滑筋由来の両者の特徴をもっていた. また, 電子顕微鏡所見で desmosome があったことなどから腫瘍は筋上皮細胞由来と思われる¹¹⁾. 近年, 病理組織学的に腫瘍細胞の細胞型による分類だけでなく, 組織構成による腫瘍の再分類に

表 3 鑑別疾患

染色マーカー	症例	MMT	MFH	正常筋上皮
EMA	+	+	-	-
CAM 5.2	-	+	-	-
α -SMA	+	+	-	++
Vimentin	-	+	++	-~+
Desmin	-	-	-	-
GFAP	-	+	-	-
S-100	-	+	-	-
KP-1	-	-	-	-

MMT：多形腺腫，MFH：悪性線維性組織球腫

より多形腺腫と筋上皮細胞腫との境界を区分する試みがなされており、その悪性化として多形腺腫、腺様嚢胞腫、悪性筋上皮腫がある。腫瘍細胞の管腔形成の構成割合が筋上皮腫の場合、多形腺腫より少なく、その構成割合が腫瘍全体の5~10%以上の場合に多形腺腫と分類されている¹²⁾。今回の症例において、腫瘍細胞と正常組織との境に管腔形成があるがその割合は5%以下であり、症例は筋上皮由来優位の腫瘍と考えられた。本症例と涙腺に発生する腫瘍として鑑別すべき疾患として表2に示した。また、病理、免疫組織学的結果から、特に鑑別すべき疾患と考えられる多形腺腫(MMT)、悪性線維性組織球腫(MFH)と本症例との比較を表3に示した。本症例は多形腺腫の所見が存在せず、腺腫の所見がないこと、また、S-100、GFAPが本症例では陰性であり、形態学的、免疫組織学上MMTとは異なった所見である。MFHは未分化の間葉系細胞由来といわれている軟部組織の悪性腫瘍で、本症例ではMFHで特徴的なbizarre giant cellの存在¹³⁾はなく、また、vimentinなどの間葉系のマーカーに乏しいことやMFHに特異性の高い α -ACTが陰性である点などの違いがあった。

悪性筋上皮腫は稀な腫瘍であるが、今後、涙腺腫瘍における組織由来を検討する際鑑別として重要であると思われる。

ご校閲を賜りました東京慈恵会医科大学眼科学教室北原健二教授、病理所見に貴重なコメントをいただきました東京慈恵会医科大学病院病理部河上牧夫教授に深謝いたします。

本論文は第33回眼科臨床病理組織研究会で発表した。

文 献

- 1) Shield JA, Bakewell B, Augusburger JJ, Flanagan JC: Classification and incidence of space-occu-

pying lesions of the orbit, A survey of 645 Biopsies. Arch Ophthalmol 102:1606—1611, 1984.

- 2) 辻 求, 萩原正博: 涙腺良性多形腺腫の免疫組織化学. 臨眼 46:1746—1748, 1992.
- 3) Grossniklaus HE, Abbuhl MF, McLean IW: Immunohistologic properties of benign and malignant mixed tumor of the lacrimal gland. Am J Ophthalmol 110:540—549, 1990.
- 4) Iwamoto T, Jakobiec FA: A comparative ultrastructural study of the normal lacrimal gland and its epithelial tumors. Hum Pathol 13:236—262, 1982.
- 5) Font RL, Garner A: Myoepithelioma of the lacrimal gland: Report of a case with spindle cell morphology. Br J Ophthalmol 76:634—636, 1992.
- 6) Grossniklaus HE, Wojno TH, Wilson MW, Sommer AO: Myoepithelioma of the lacrimal gland. Arch Ophthalmol 115:1588—1590, 1997.
- 7) Ostrowski ML, Font RL, Halpern J, Nicolitz E, Barnes R: Clear cell epithelial-myoeplithelial carcinoma arising in plemorphic adenoma of the lacrimal gland. Ophthalmology 101:925—930, 1994.
- 8) Heathcote JG, Hurwitz JJ, Dardick I: A spindle-cell myoepithelioma of the lacrimal gland. Arch Ophthalmol 108:1135—1139, 1990.
- 9) Herrera GA: Light microscopic, ultrastructural and immunocytochemical spectrum of malignant lacrimal and salivary gland tumors, including malignant mixed tumors. Pathobiology 58:312—322, 1990.
- 10) Spencer WH: Ophthalmic Pathology third edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 2500—2501, 1986.
- 11) Jones H, Steart PV, DU Boulay, Roche WR: Alpha-smooth muscle actin as a marker for soft tissue tumors: A comparison with desmin. Pathology 162:29—33, 1990.
- 12) Dardick I, Thomas MJ, Peter van Nostrand AW: Myoepithelioma - New concepts of histology and classification: A light and electron microscopic study. Ultrastruct Pathol 13:187—224, 1989.
- 13) Iwasaki H, Yoshitake K, Ohjima Y, Kikuchi M, Isayama T, Yoh S, et al: Malignant fibrous histiocytoma proliferative compartment and heterogeneity of histiocytic cells. Am J Surg Pathol 16:735—745, 1992.