

## 総 説

### やさしい眼病理診断(6)

沖坂 重邦

眼病理教育研究所

#### V 組織病理診断の実際(1)

症例 1: 70 歳, 男性.

臨床経過: 5~6 年前から右下眼瞼内側部に無症候性の黒色の腫瘍が少しずつ大きくなってきたので, 摘出手術を希望して来院した. 右下眼瞼内側部の腫瘍は 10×6 mm 大で軽度皮膚面から隆起し, 境界明瞭で, 中央は陥凹している(図 1). 出血はみられない. 矯正視力は両眼とも(1.0). 眼位・眼球運動にも異常なく, 老人性初発白内障を認める以外に中間透光体, 眼底に異常はない. 臨床診断を基底細胞癌(basal cell carcinoma)とし, 鑑別診断として, エクリン汗孔腫(ecrine poro-

ma), 毛包上皮腫(trichoepithelioma), 悪性黒色腫(malignant melanoma)を考慮した. 腫瘍の周囲 1.5 mm の健常部をつけて眼瞼全幅を楔状に切除し, 端々縫合した.

肉眼および弱拡大組織像: 2.5% ホルマリン・1.0% グルタルアルデヒド混合液で固定した. 眼瞼縁に垂直な面で 3 つの組織片に細切し, 中央部分と片方の端の組織をパラフィン包埋し, HE 染色標本を作製した. 一方の端の組織片は 5% ホルマリンに保存した.

表皮(Ep)基底細胞層と連続して真皮内に塩基性に染まる境界明瞭な細胞の集合巢(\*)が結節を形成している(図 2). 類臓器パターンを示す多数の結節が増殖しており, 表皮由来の良性ないし悪性度の低い腫瘍であることが疑われる. 細胞集合巢は均一だが, 周辺は中央に比して塩基性がやや強く, 周辺細胞が観兵状配列をしている. 腫瘍細胞塊の周囲にメラニン顆粒を有する細胞(Mel)がみられる. 角真珠(CH)もみられるが, 扁平上皮癌にみられる癌真珠とは異なる(図 3). エクリン汗孔腫, 毛包上皮腫も考えられるが, 基底細胞癌が最も考えられる. 悪性黒色腫にみられる悪性増殖像はない.

強拡大組織像: 病巣は類臓器パターンを示す細胞巢から成る. 構成細胞は細胞質にやや乏しい. 病巣の周辺細胞は観兵状配列をしている. 細胞に強い異型性, 多形性はみられない. 細胞巢内にメラニン顆粒をもつものもあり, 間質にもメラニン顆粒を貪食したメラノマクロファージ(Mel)が集簇ないし散在している(図 4). 本腫瘍は

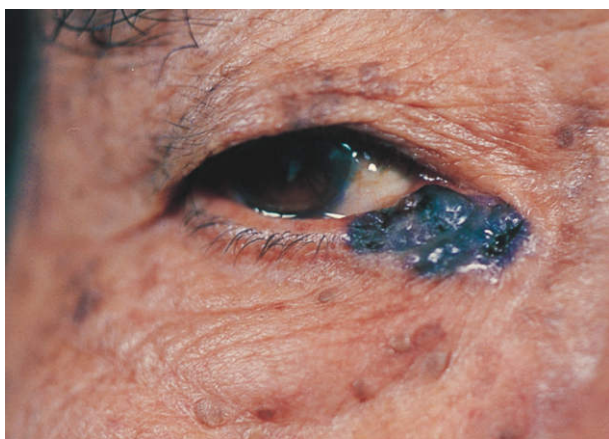


図 1 外眼部写真.



図 2 HE 染色標本マクロ写真.

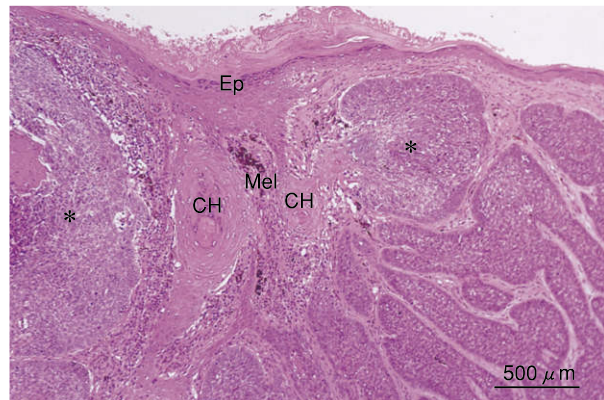


図 3 腫瘍の HE 染色標本弱拡大ミクロ写真.

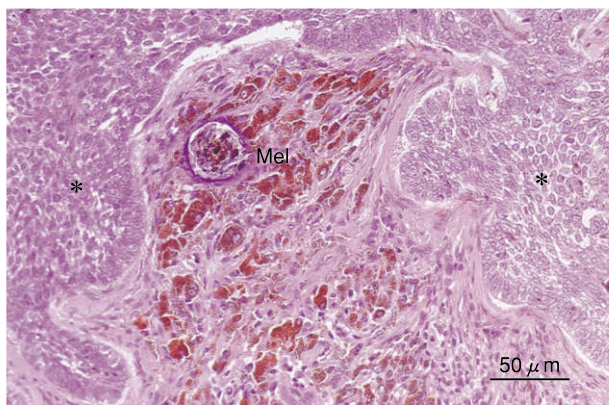


図 4 腫瘍の HE 染色標本強拡大ミクロ写真。

表 1 基底細胞癌(basal cell carcinoma)の鑑別診断

a. 角化型 keratotic type
・扁平上皮癌 squamous cell carcinoma
・毛包腫 trichofolliculoma
b. 充実型 solid type
・エクリン汗孔症 eccrine poroma
・毛包上皮腫 trichoepithelioma
・皮脂腺上皮腫 sebaceous epithelioma
c. 腺様型 adenoid type
・腺様嚢胞癌 adenoid cystic carcinoma
d. 表層型 superficial type
・単純黒子 lentigo simplex
・脂漏性角化症 seborrheic keratosis(腺様型 adenoid type)
e. 限局性強皮症型 morphea type
・線維上皮腫 fibroepithelioma
・硬性乳癌 scirrhous breast carcinoma の転移

基底細胞様細胞のみから構成されており、線維血管性組織はみられないのでエクリン汗孔腫ではない<sup>17)</sup>。毛包上皮腫とは高齢者の顔面に好発する腫瘍で表皮と連続性の小葉状、蜂巣状構造を呈する点では一致するが、細胞巢の中心に毛包構造、角質真珠、嚢胞形成を示さないことから鑑別される<sup>1)</sup>。

逆鑑別診断：基底細胞癌の鑑別診断を表 1 に挙げる<sup>2)</sup>。基底細胞癌は皮膚の発生に鑑みて種々の皮膚付属器への分化を認めるために多数のタイプに分類される。本症例は充実型基底細胞癌と診断される<sup>3)</sup>。

臨床病理相関：本症例は 70 歳の男性で、5~6 年前から右下眼瞼内側部に無症候性の黒色の腫瘤があり、基底細胞癌と診断される。

基底細胞癌は顔面の有毛部皮膚、特に鼻周囲、眼瞼、耳周囲のような皮膚の皺襞部に好発する。一般に、完全切除の可能な症例では予後は良好であるが、不完全な切除であれば再発することがある。本症例では、切除断端に健常部が十分にあるように見え、再発の可能性は少ないと思われるが、経過観察は必要である。病変が黒くみえるのは、①表皮基底細胞層や毛包のメラノサイトが

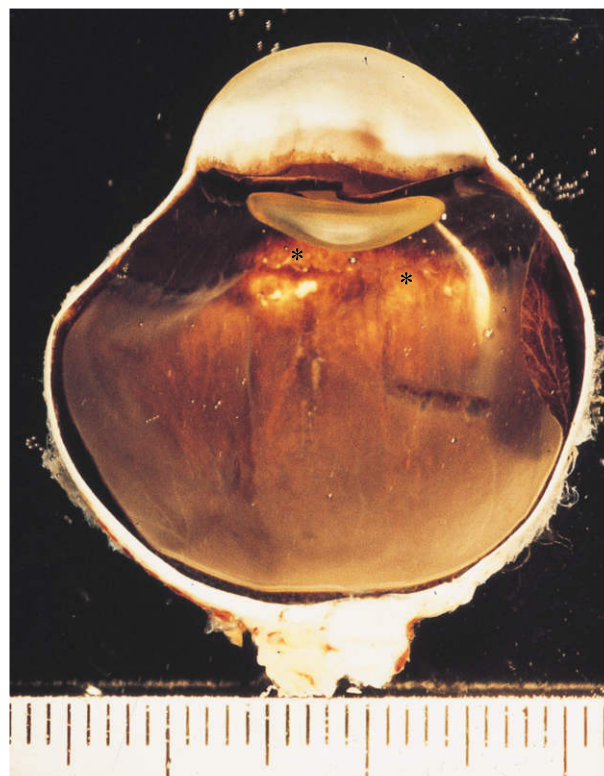


図 5 摘出眼球の角膜中央・視神経乳頭・黄斑を通る面で 2 分した断面のマクロ写真。

腫瘍基底細胞の増殖につれて二次性に肥大、増殖し、腫瘍胞巣中に取り込まれたこと、および②間質のメラニン顆粒を貪食したメラノマクロファージの増加による<sup>1)</sup>。

#### 症例 2：17 歳、女子。

臨床経過：生後 3 か月の検診で右眼内反症を指摘された。8 か月、近医で右眼角膜が大きいのを指摘され、紹介受診した。初診時の角膜径は右眼 13.0 mm，左眼 10.5 mm であり，右角膜上皮浮腫・線状混濁を認めた。眼圧は右眼 50 mmHg，左眼 20 mmHg であったが，乳頭陥凹はみられなかった。10 か月，右隅角切開術(4°~8°)，1 歳 6 か月右眼隅角切開術(1°~4°)が施行され，経過観察されていた。8 歳時右眼眼圧 29 mmHg，ルベオーシスを認め，Scheie 手術が施行された。12 歳時右眼眼圧 40 mmHg となり，毛様体ジアテルミーが施行された。16 歳時右眼光覚弁を消失した。17 歳時右眼眼痛著しく，整容上の理由で眼球摘出術を希望し来院し，眼球摘出術が施行された。

肉眼および弱拡大組織像：摘出眼球は 2.5% ホルマリン・1.0% グルタルアルデヒド混合液で固定され，眼球裁断器で角膜中央・視神経乳頭・黄斑を通る面で 2 分された(図 5)。角膜径 15.0 mm，眼軸長 28.5 mm である。虹彩根部から線維柱帯部にかけて褐色の色素帯がある。毛様体ジアテルミー部(\*)は毛様体扁平部から網膜鋸状縁部に黄白色の萎縮性病変として認められる。眼球





図 6 角膜・虹彩・毛様体の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真.

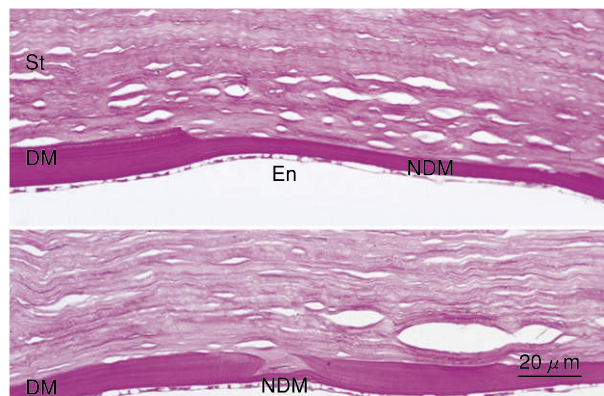


図 9 角膜中央部の PAS 染色標本強拡大マイクロ写真.



図 7 視神経乳頭の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真.

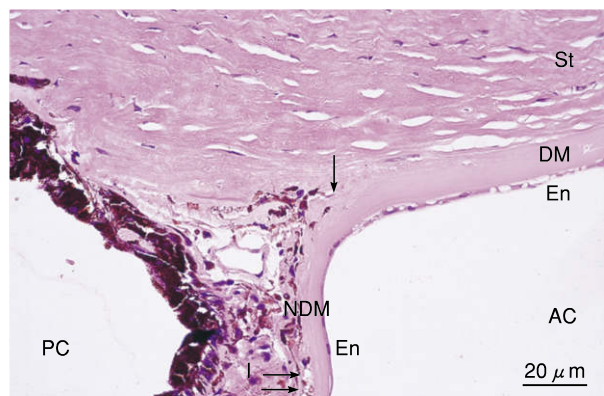


図 10 角膜周辺部・虹彩の HE 染色標本中等度拡大マイクロ写真.

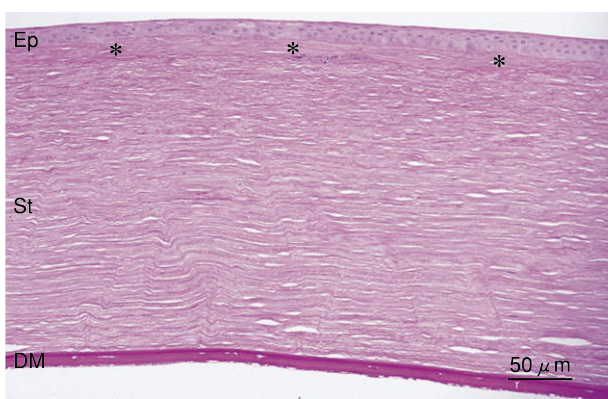


図 8 角膜中央部の PAS 染色標本中等度拡大マイクロ写真.

水平断の上下に 4 mm 幅の切開を加え、中央部分の一方をパラフィン包埋，HE，PAS，Masson トリクローム染色した。中央部分の他方を細切後 Epon 包埋し，トルイジン青染色した。両端部分は 5% ホルマリン中に保存された。角膜(C)では Descemet 膜の肥厚が目立つ。Schlemm 管，線維柱帯は認められず，Schwalbe 輪の所まで毛様体筋が認められる。Schwalbe 輪の所に虹彩根部が附着し，Descemet 膜と内皮細胞が虹彩前面にのびている。毛様突起(CB)は後房に向かって細長くのび

ているが，構造自体には異常ない(図 6)。網膜(R)内層は萎縮しており，視神経乳頭陥凹(矢印)は著明である(図 7)。

前房隅角の発達異常に基づく先天緑内障 congenital glaucoma の早発型(牛眼 buphthalmos)に虹彩新生血管を惹起し，さらに角膜内皮がその上に遊走し新しい Descemet 膜を形成し高眼圧の持続により視神経乳頭陥凹が著明になったものと考えられる。

中等度および強拡大組織像：角膜上皮細胞(Ep)の配列は乱れ，基底細胞に浮腫を認める。基底細胞層と Bowman 膜の間に線維芽細胞と膠原線維が増生し(\*)，Bowman 膜にカルシウムが沈着している所もあるが，Bowman 膜の消失している所も多くみられる。実質(St)薄葉の乱れは軽度である。Descemet 膜(DM)は層状に肥厚し，内皮細胞は 1 層に配列している(図 8)。発症時期の異なる大小種々な幅の Descemet 膜断裂およびその後形成された新しい Descemet 膜(NDM)が混在している(図 9)。Schlemm 管，線維柱帯はみられず，Schwalbe 輪の所まで毛様体筋が附着している。虹彩前癒着部(矢印)から新しい内皮細胞(En)と Descemet 膜(NDM)が虹彩(I)前面にのびており，虹彩前面(細矢印)には新生血管はみられない(図 10)。毛様体扁平部の



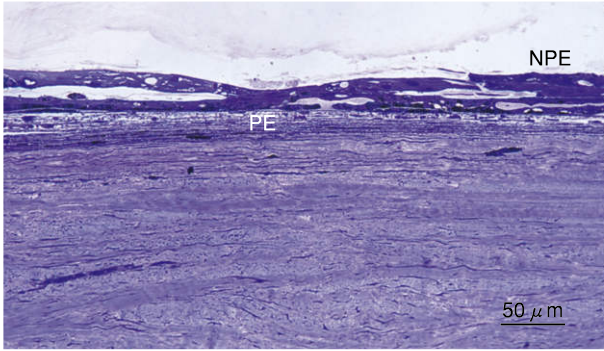


図 11 毛様体ジアテルミー部のトルイジン青染色標本中等度拡大マイクロ写真。

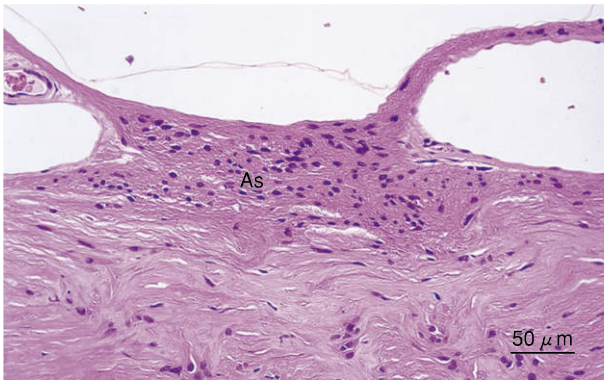


図 12 視神経乳頭陥凹部の HE 染色標本強拡大マイクロ写真。

ジアテルミー部では色素上皮(PE)は萎縮し、無色素上皮(NPE)が増殖している(図 11)。視神経乳頭陥凹部の篩状板前部では軸索はほとんど消失し、星状膠細胞(As)は残っている(図 12)。篩状板部では膠原線維束の占める割合が増加し、軸索は著しく減少している。後極部網膜の層状構造は保たれているが、神経線維層(NFL)と神経節細胞層(GCL)は著しく菲薄化している(図 13)。網膜外層、色素上皮(RPE)、Bruch 膜(BrM)、毛細血管(Cap)、脈絡膜(Ch)には異常ない(図 14)。

逆鑑別診断：発達緑内障(developmental glaucoma)は前房隅角・毛様体の未熟性の程度により、早発型(牛眼)と晩発型(若年緑内障 juvenile glaucoma)に分類され、本症は両眼性の早発型である。病的眼圧上昇が早期から存在するため、眼球壁は拡張し角膜径 15 mm、眼軸長 28.5 mm になっている。また、Descemet 膜断裂による Haab 線を形成し、内皮細胞代償不全から上皮基底細胞の浮腫、基底細胞層と Bowman 膜間の線維性結合組織増生のパンヌスを惹起している。

血管新生緑内障末期として角膜内皮細胞の虹彩新生血管上への遊走、それに引き続いた新しい Descemet 膜形成へと進展してきている。

視神経乳頭陥凹は中央部の深い陥凹として観察されるが、成人の緑内障にみられるような縁のえぐられた陥凹

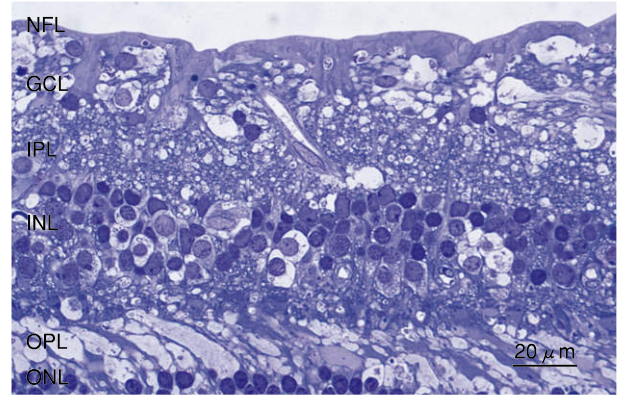


図 13 乳頭黄斑間網膜内層のトルイジン青染色標本強拡大マイクロ写真。

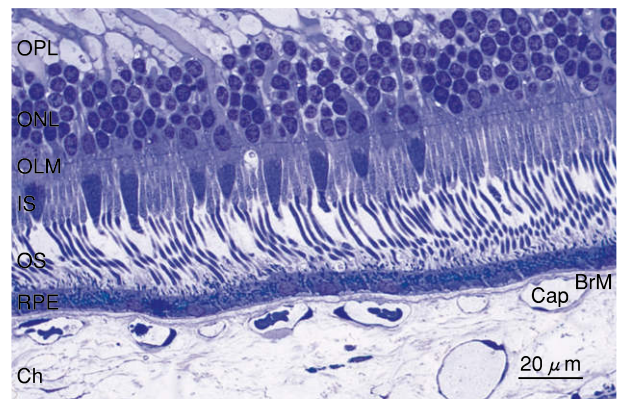


図 14 乳頭黄斑間網膜外層・脈絡膜のトルイジン青染色標本強拡大マイクロ写真。

までには至っていない。

臨床病理相関：本症例は、両眼の早発型発達緑内障として、隅角切開術を施行するも眼圧コントロールが不良で血管新生緑内障となり、Scheie 手術、毛様体ジアテルミーを追加施行したが光覚弁消失し、眼痛除去・整容上の理由で眼球摘出された。

早発型発達緑内障は前房隅角・毛様体の未熟性<sup>4)~6)</sup>が形態学的にも示され、持続高眼圧による眼球壁拡張、Descemet 膜断裂、角膜上皮浮腫、基底細胞層と Bowman 膜間の線維性結合組織の増生が観察される。血管新生緑内障として虹彩前癒着部から内皮細胞の虹彩前面への遊走と新しい Descemet 膜形成が認められる。早発型発達緑内障に血管新生緑内障が随伴し、高眼圧の持続により網膜神経節細胞のアポトーシスが起り、さらに神経線維萎縮から深い乳頭陥凹形成が観察されたものと考えられる。手術として施行された隅角切開術、Scheie 手術の術後癒着組織は組織学的には確認できていない。毛様体ジアテルミーは毛様体ひだ部の破壊による房水産生抑制を目的とした手術であるが、本症例では毛様体扁平部および鋸状縁部にジアテルミーが施行されていたために眼圧コントロールが得られなかったのかもしれない。



毛様体色素上皮の萎縮・消失，無色素上皮の増殖は，毛様体冷凍凝固・光凝固にも共通する所見である。

**症例 3：36 歳，男性。**

臨床経過：2 年前から左鼻側角膜周辺部に潰瘍を度々惹起し，近医でその都度点眼薬で治療されていた。2 か月前他医を受診し，眼瞼結膜炎に伴う角膜周辺部潰瘍として 0.1% フルメトロン<sup>®</sup>，クラビット<sup>®</sup>，プロナック<sup>®</sup>を処方されていたが，角膜穿孔を惹起したので紹介受診となった。

初診時，左眼矯正視力(0.2)。鼻側球結膜に毛様充血があり，眼瞼縁の肥厚・血管拡張，Meibom 腺炎も認められた。7～11 時輪部から 1 mm 離れて幅 2 mm の角膜

菲薄部があり，9 時角膜穿孔部に虹彩前癒着を起こし，前房は薄く形成されていた。水晶体に混濁を認めなかった。緊急手術として，角膜菲薄部から幅 1 mm 大きな表層角膜移植片を用いた表層角膜移植術が施行された。6～12 時の幅 4 mm の球結膜が切除され(図 15)，10%ホルマリンに固定された。術前の眼脂培養では黄色ブドウ球菌が検出された。全身検索として抗核抗体，補体の軽度上昇をみたが，膠原病を疑わせる所見はみられなかった。臨床診断としての周辺部角膜潰瘍の病因検索，すなわちブドウ球菌アレルギー，膠原病(慢性関節リウマチ，結節性動脈周囲炎，全身性エリテマトーデス(SLE)，Wegener 肉芽腫症など)，蚕食性角膜潰瘍の鑑別(識別)は周辺部角膜潰瘍に隣接する球結膜の組織病理検査に委ねられた。

弱拡大組織像：結膜組織は，長軸にそって 2 分割し，脱水後パラフィン包埋，HE 染色標本が作成された。球結膜はカールしている部分もあるが，大部分は伸展されている(図 16)。重層扁平上皮(Ep)の細胞間隙に炎症細胞浸潤があり，上皮下には毛細血管拡張，炎症細胞浸潤を認め，亜急性結膜炎の所見である(図 17)。

強拡大組織像：重層扁平上皮(Ep)の細胞間隙の拡大した部分に好中球(Leu)が多数浸潤しているが，リンパ球(Lym)，形質細胞(Pla)もわずかにみられる(図 18)。

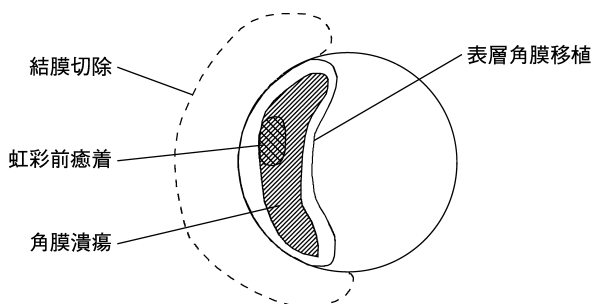


図 15 手術所見の模式図。



図 16 結膜の HE 染色標本マクロ写真。

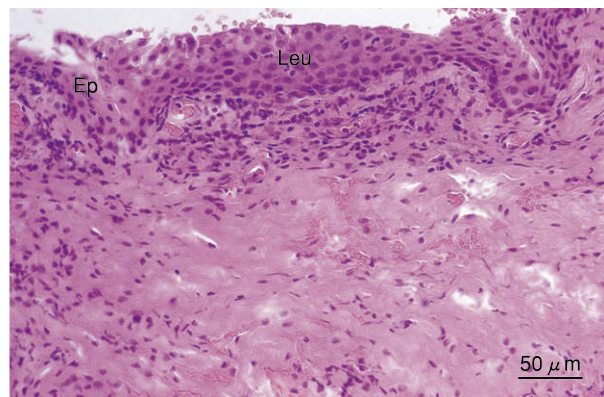


図 17 結膜の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真。

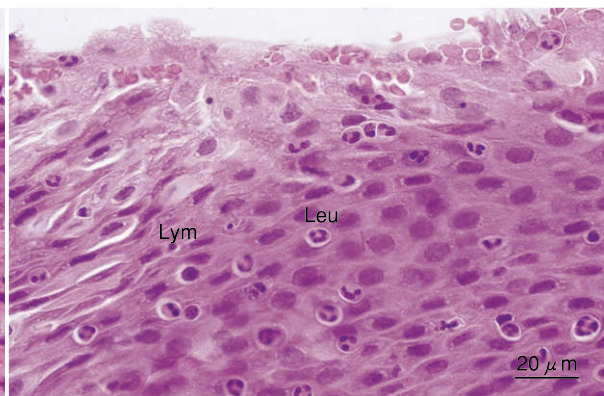
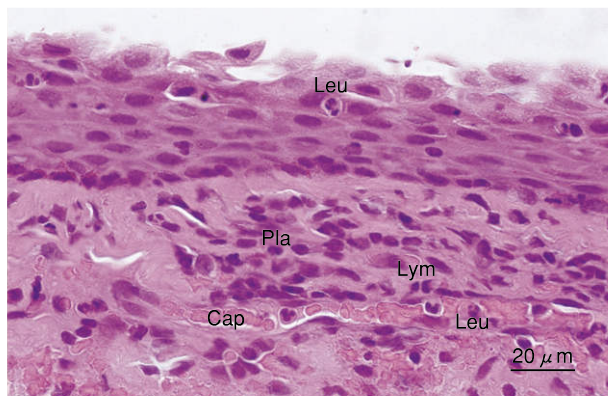


図 18 結膜の HE 染色標本強拡大マイクロ写真。

基底細胞層にはメラノサイトが散見される。上皮下組織には毛細血管(Cap)が拡張し、リンパ球、形質細胞浸潤も多いが、好中球は少しみられるのみである。

① ブドウ球菌性周辺部角膜潰瘍(staphylococcal marginal corneal ulcer)は、眼瞼や結膜で産生されたブドウ球菌成分が周辺部角膜に沈着し、抗体、補体、好中球が集結して浸潤病巣を形成する。② 膠原病による周辺部角膜潰瘍は、リウマチ因子などによる免疫複合体が結膜輪部組織に沈着し、III型アレルギーによる炎症および組織破壊を生ずる。③ 蚕食性角膜潰瘍(Mooren ulcer)は潰瘍周辺部の結膜に多数の形質細胞を認め、結膜上皮層に免疫グロブリンや補体を認める。したがって、本症例は球結膜の上皮の好中球浸潤、上皮下の形質細胞・リンパ球浸潤の組織像から、① カタル性角膜潰瘍であると考えるのが妥当であろう。

逆鑑別診断：① ブドウ球菌性周辺部角膜潰瘍は、通常瞼裂間の角膜周辺部浸潤としてはじまり、円周状および中心に向かって拡大する。輪部に接する潰瘍縁はなだらかで、好中球・リンパ球・形質細胞浸潤が著しいが、球結膜でも同様の炎症細胞浸潤が中等度にみられる<sup>8)9)</sup>。② 膠原病による周辺部角膜潰瘍では、通常壊死性強膜炎ないし輪部血管炎による輪部の好中球浸潤が著明で、この炎症細胞が角膜に連続性に浸潤していく<sup>9)</sup>。③ 蚕食性角膜潰瘍の球結膜では上皮には炎症細胞浸潤はほとんどみられず、上皮下組織に血管拡張、多数のリンパ球・形質細胞の集簇がみられる<sup>8)9)</sup>。したがって、本症例では膠原病、蚕食性角膜潰瘍は鑑別される。

臨床病理相関：慢性のブドウ球菌性眼瞼結膜炎を背景に発生し、増悪寛解を繰り返しながら周辺部角膜浸潤が角膜潰瘍、角膜穿孔に進展した稀な症例である。周辺部角膜浸潤・潰瘍と輪部との間に透明帯があり、隣接する球結膜に毛様充血がみられる。病巣は角膜と眼瞼とが交

叉する2, 4, 8, 10時の位置に浸潤・潰瘍が好発する。本疾患の病態上、副腎皮質ステロイド薬と抗菌薬の併用で病態を沈静化させ、治癒に導けることが多いので、角膜穿孔を起こすことは稀である。

本総説の連載に当たり、執筆の機会をお与え下さいました日本眼科学会編集委員会に深謝いたします。また、執筆にご協力いただきました防衛医科大学校西川真平教授、順天堂大学村上 晶教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 笹井陽一郎, 池田重雄, 三木吉治(編): 皮膚病理組織学, 改訂第2版, 202—203, 206—207, 216, 金原出版, 東京, 1986.
- 2) 真鍋俊明: 外科病理学入門, パターン分類による診断へのアプローチ, 118—119, 医学書院, 東京, 1986.
- 3) Toker C: Tumors, An Atlas of Differential Diagnosis, 56, University Park Press, Baltimore, 1983.
- 4) 田原昭彦, 猪俣 孟: 先天緑内障早発型(牛眼)における隅角線維柱帯組織の未熟性について, 日眼会誌 84: 1319—1333, 1980.
- 5) Tawara A, Inomata H: Developmental immaturity of trabecular meshwork in congenital glaucoma. Am J Ophthalmol 92: 508—525, 1981.
- 6) Tawara A, Inomata H: Developmental immaturity of trabecular meshwork in juvenile glaucoma. Am J Ophthalmol 98: 82—97, 1984.
- 7) Mondino, BJ: Inflammatory diseases of the peripheral cornea, Ophthalmology 96: 463—472, 1998.
- 8) Spencer WH: Ophthalmic Pathology, An Atlas and Textbook, 4th ed. 216—218, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
- 9) 真鍋禮三, 木下茂, 大橋裕一(編): 角膜クリニック, 第2版, 62—63, 66—67, 医学書院, 東京, 2003.