

総 説

やさしい眼病理診断(7)

沖坂 重邦

眼病理教育研究所

V 組織病理診断の実際(2)

症例 4 : 60 歳, 男性.

臨床経過 : 6 か月前に右上眼瞼の小結節に気づいていたが放置していた。その後徐々に増大して異物感が強くなってきたため, 1 か月前に近医を受診し, 生検を施行されて基底細胞癌と診断されたため, 紹介受診となった。右上眼瞼縁中心部に睫毛の脱落を伴う弾性硬, 淡紅色調で 5×6 mm 大の表面平滑な腫瘤を認めたが, 結膜面への浸潤はみられなかった(図 1)。触診上, 表面皮膚と癒着しているが瞼板との癒着はなく, 所属リンパ節は

触知されなかった。矯正視力は両眼とも(1.0)。眼位, 眼球運動, 中間透光体, 眼底にも異常を認めなかった。

鑑別診断として基底細胞癌(basal cell carcinoma), 皮脂腺癌(sebaceous carcinoma)を挙げたが, 発症期間を考慮して臨床診断を基底細胞癌よりは Zeis 腺癌とした。1 か月前の生検のヘマトキシリン・エオシン(HE)染色標本を取り寄せてみると, 標本の大きさは 2 mm 大で, 腫瘍の表層のみが切開生検されたものと思われる。表皮(Ep)基底細胞層と一部接している(複矢印)索状の周辺観兵状配列を呈する基底細胞様腫瘍塊(*)が大部分である(図 2 A)。深部の腫瘍細胞では細胞質は淡く染色され空胞もみられ, 有糸核分裂像(矢印)もみられる(図 2 B)。臨床所見および組織像から基底細胞癌ではなく皮脂腺癌と診断した。

肉眼および弱拡大組織像 : 腫瘍辺縁から 5 mm 離して腫瘍を全摘出し, 右下眼瞼反転皮弁(Mustardo 法)で上眼瞼欠損部を再建した。摘出組織を 10% ホルマリンで固定し, 眼瞼縁に垂直な面で 3 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凍結切片として oil red O 脂肪染色標本を作製した。

眼瞼縁に局限して類臓器(オルガノイド)パターンを示す結節状の腫瘍巣(*)が存在し, Meibom 腺(MG), 眼輪筋(OM)にはわずかに接しているが, 表皮(Ep)および結膜上皮とはほとんど連続していない(図 3 A)。腫瘍



図 1 外眼部写真.

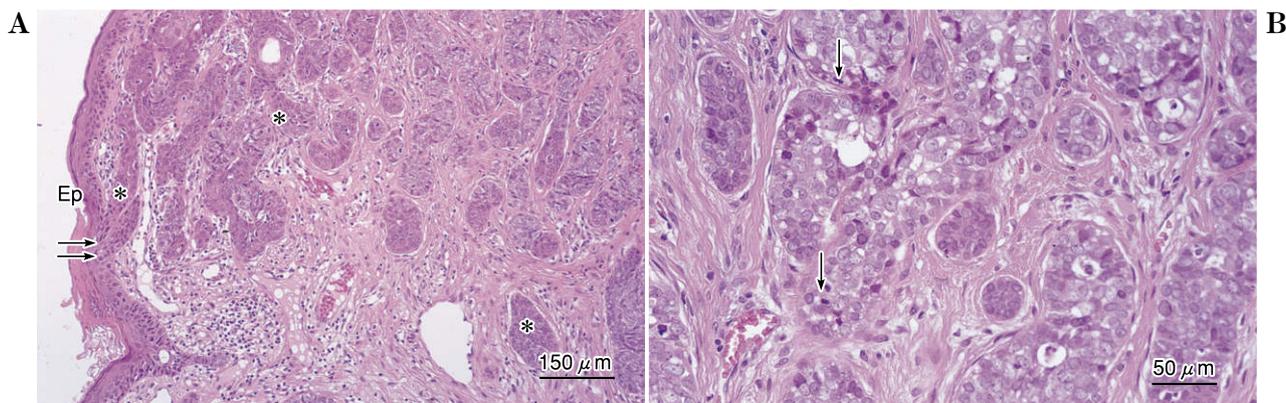


図 2 初回切開生検のヘマトキシリン・エオシン(HE)染色標本マイクロ写真。
A : 表層, B : 深層.

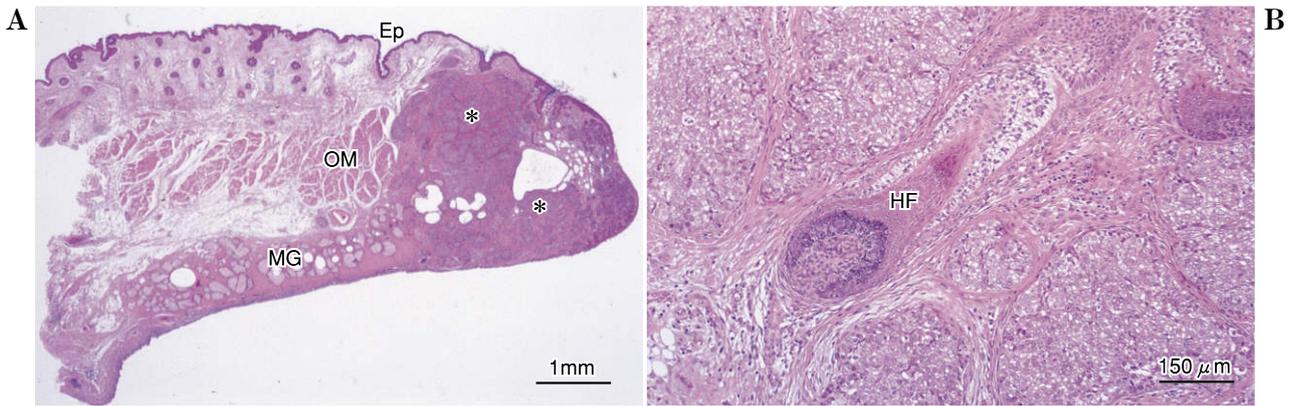


図 3 切除生検の HE 染色標本。
A：マクロ写真，B：弱拡大マイクロ写真。

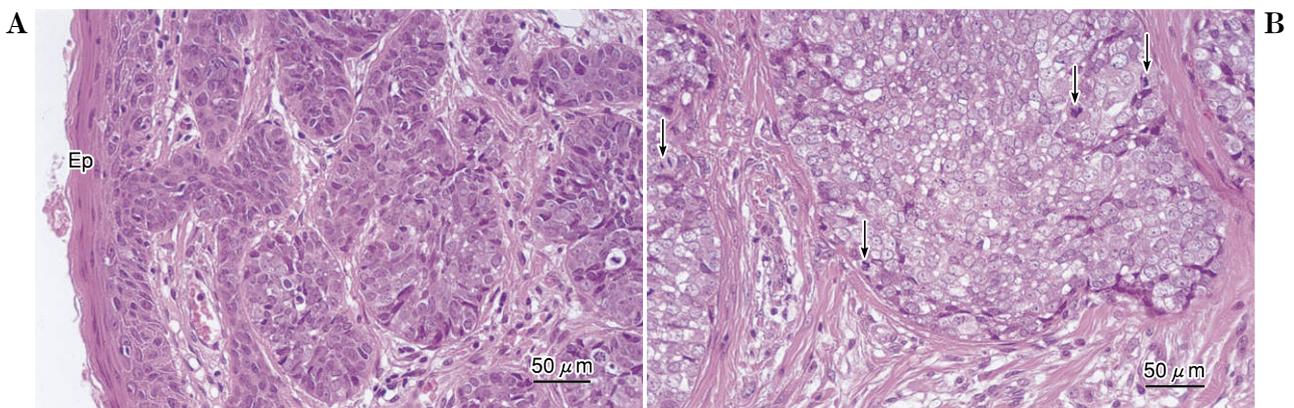


図 4 切除生検の腫瘍部の HE 染色標本強拡大マイクロ写真。
A：表層，B：深層。

細胞は薄い線維性隔壁で区切られた大小種々な小葉状構造を呈し，周辺細胞観兵状配列をしている。毛包 (HF) を囲むように腫瘍細胞塊が集簇している所もみられる (図 3 B)。外毛根鞘腫 (trichoepithelioma)，エクリン汗腺癌 (eccrine adenocarcinoma)，アポクリン汗腺癌 (apocrine adenocarcinoma)，基底細胞癌 (basal cell carcinoma) も鑑別診断として考えられるが，毛嚢皮脂腺原発の皮脂腺癌 (sebaceous carcinoma) が最も考えられる。

強拡大組織像：表皮 (Ep) 下の腫瘍細胞の一部分は，大小不同の類円形ないし紡錘形の異形性のある核を有し，細胞質にやや乏しく，基底細胞癌にやや類似している (図 4 A)。しかし，大部分の類円形を呈する腫瘍細胞では，細胞質は明るく，空胞を多数含み，核小体は明瞭で，有糸核分裂像 (矢印) も多数みられる (図 4 B)。この部分の細胞質は oil red O 脂肪染色で陽性であるので，皮脂腺癌と確定診断される (図 5)。腫瘍細胞塊の周囲にはリンパ球浸潤がみられ，腫瘍の浸潤していない杯細胞 (矢印) のある眼瞼結膜上皮 (Ep) 下にも同様の炎症細胞浸潤がみられる (図 6)。Meibom 腺には異常なく，切除断端にも腫瘍細胞は認められない。本腫瘍は皮脂腺への

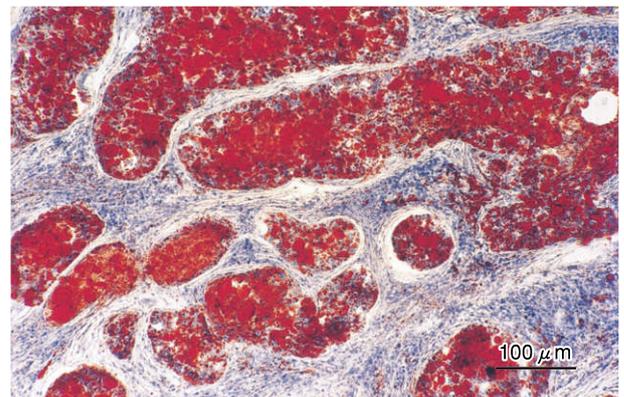


図 5 切除生検の oil red O 染色標本中等度拡大マイクロ写真。

分化を示し，局在は毛嚢皮脂腺であり，Meibom 腺ではないので，Zeis 腺癌と診断される。表皮直下から皮下組織にわたる不規則，浸潤性に増殖した腫瘍場であるが，周辺に癌細胞に移行したエクリン汗腺/アポクリン汗腺の残存像はみられないので，エクリン汗腺癌¹⁾，アポクリン汗腺癌¹⁾は鑑別される。また本腫瘍は，表皮と連続性の小葉状，蜂巢状構造を呈さず，外毛根鞘性角化

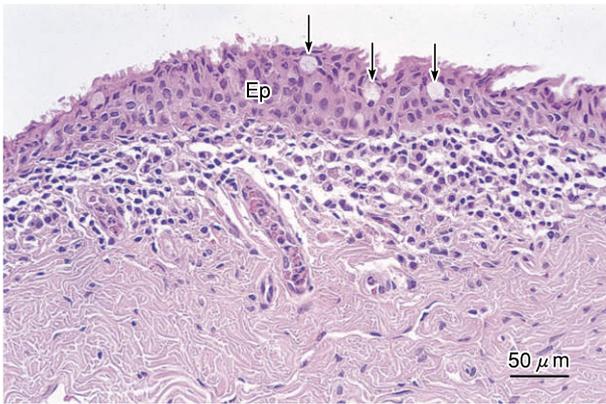


図 6 切除生検の腫瘍に隣接する眼結膜の HE 染色標本強拡大マイクロ写真。

のみられないことから、外毛根鞘腫¹⁾とも鑑別される。充実型基底細胞癌¹⁾とは周辺観兵状配列を呈する腫瘍塊としては類似するが、皮脂腺への分化を示さないで鑑別される。

逆鑑別診断：眼瞼皮脂腺癌は、ほとんどが Meibom 腺由来で、Zeis 腺由来のものは少ない。腫瘍細胞は細胞質が明るく泡沫状で皮脂腺細胞様分化を認める細胞と、未分化で核に異形性があり細胞質が好酸性である細胞とがあり、本腫瘍細胞は中等度の分化を示していると考えられる。初回の小さな切開生検では低分化腫瘍細胞部分の組織が多く採取されていたために基底細胞癌と診断されたものとする。

皮脂腺癌の腫瘍細胞は類臓器(オルガノイド)パターンを呈する発育をし、基本的には充実性胞状パターン、面胞様パターン、乳頭状パターンの 3 型に分類²⁾され、本腫瘍は充実性胞状パターンを呈している。組織像による分類では①分化型(differential type)、②扁平様型(squamoid type)、③基底様型(basalioid type)、④腺様型(adenoid type)、⑤紡錘細胞型(spindle cell type)に分けられ³⁾、本腫瘍は③に相当するので、初回の生検で基底細胞癌と診断されたものとする。

臨床病理相関：本症例は 55 歳の男性で、6 か月前から右上眼瞼に小結節があり、腫瘍の一部の生検により基底細胞癌と診断されたが、標本の再鏡検により Zeis 腺癌と診断され、腫瘍全摘出術および眼瞼形成術が施行された。

眼瞼皮脂腺癌のうち、Zeis 腺(睫毛に開く皮脂腺)から発生したものは、初期から皮膚と癒着しており、睫毛縁にごく小さな腫瘍ないし睫毛の脱落した小さな潰瘍として認められ、結節状に腫大するとともに結膜面に浸潤すると慢性眼瞼結膜炎と誤診されやすい。早期診断、根治手術が重要であり、不十分な摘出術が施行されると再発、転移を起こしやすい。

本症例では腫瘍の一部を採取した生検標本の再鏡検により皮脂腺癌と診断され、十分な腫瘍切除と眼瞼形成術



図 7 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 HE 染色標本マクロ写真。

が施行されたため予後は良好である。腫瘍の生検には部分的ないし数か所を採取する切開生検(incision biopsy)と、全摘出する切除生検(excision biopsy)があるが、術前の注意深い治療計画に基づいた切除生検と眼瞼形成術が施行されることが望まれる。

症例 5：69 歳，男性。

臨床経過：7 年前右眼に緑内障発作を起こし、両眼にレーザー虹彩切開術を受けた。術後の右眼眼圧コントロールは不良で、その 4 か月後に濾過手術が施行された。その後も高眼圧が続き、1 年後に右眼の光覚弁を消失した。5 年前右眼眼痛、高眼圧に対して右眼毛様体冷凍凝固術を 2 回受けた。2 日前に再び右眼眼痛が出現し、再診時濾過胞感染に伴う内眼炎と診断され抗菌薬の点滴治療を受けたが著効なく、4 週後に右眼球摘出術が施行された。

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、眼球裁断器で角膜中央・視神経乳頭・黄斑を通る面で 2 分し、さらにこの面の上下 4 mm 離れて切開し、中央部分をパラフィン包埋、HE 染色した。他の部分から濾過胞を通る面も切出し、残りは 5%ホルマリン中に保存した。

鋸状縁(矢印)を中心として強膜(S)に強い壊死巣(*)があり、好中球が集簇し、その周囲にリンパ球、形質細胞、マクロファージが集簇している(図 7)。上脈絡膜腔に滲出液(**)が多量に貯留し、脈絡膜(Ch)にも浮腫が及んでいる。網膜下腔にも滲出液(***)が貯留し、網膜(R)は剝離し、硝子体(V)中にも炎症細胞が浸潤している(図 8)。毛様体(CB)実質の血管は拡張、血栓を形成し、出血、滲出液貯留、メラノサイトの破壊が著明である(図 9)。後房(PC)中にも炎症細胞浸潤が波及している。輪部上皮下組織に炎症細胞浸潤はみられるが、角膜実質(St)の炎症細胞浸潤はわずかである(図 9)。虹彩(I)は破壊されメラニン顆粒が実質中に散在し、虹彩

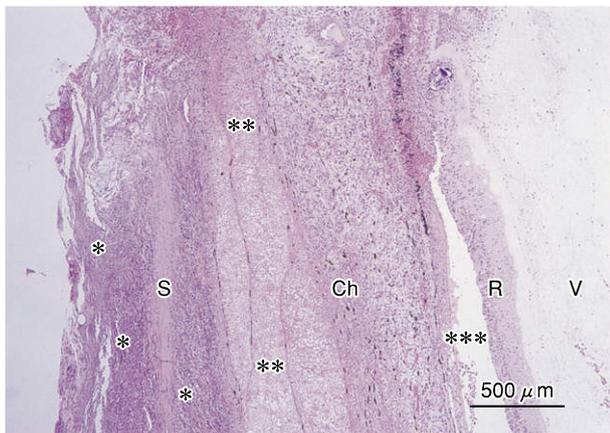


図 8 眼底周辺部の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真.

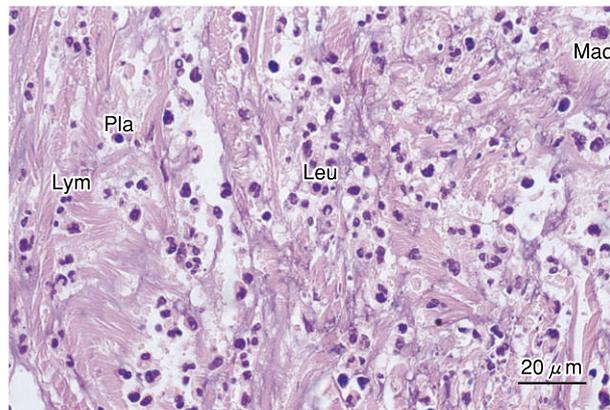


図 11 強膜壊死巣の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

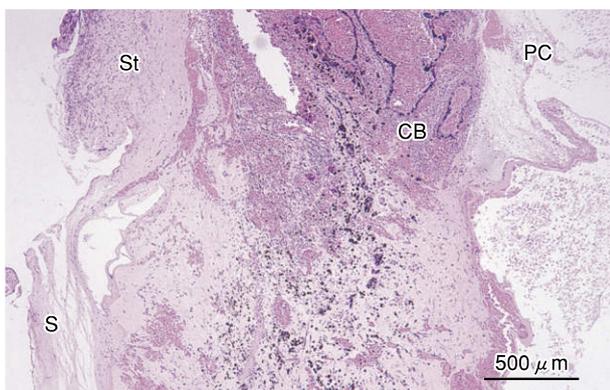


図 9 毛様体の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真.

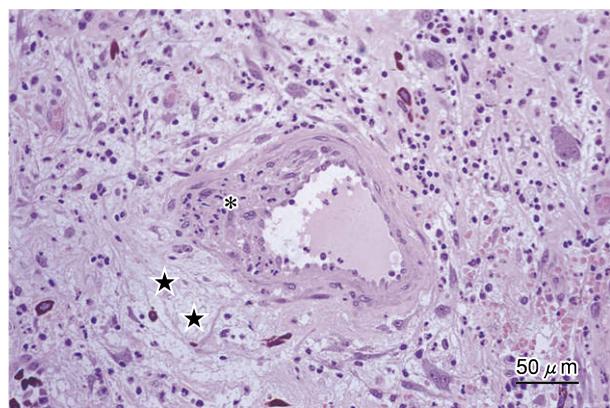


図 12 脈絡膜の HE 染色標本の強拡大マイクロ写真.

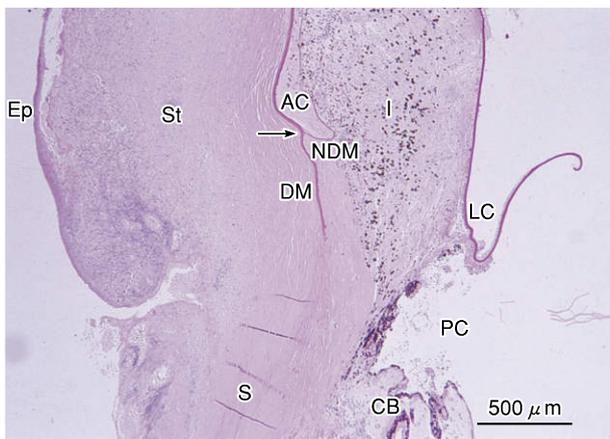


図 10 角膜周辺部・前房隅角の periodic acid-Schiff staining (PAS) 染色標本弱拡大マイクロ写真.

前癒着部(矢印)から新しい Descemet 膜(NDM)が虹彩前面にのびている。水晶体皮質・核は標本作製中に組織から脱落したので水晶体囊(LC)のみが標本中にみられる(図 10)。

急性閉塞隅角緑内障(acute angle closure glaucoma)発作後に血管新生緑内障(neovascular glaucoma)を惹起し失明した眼球に壊死性強膜炎(necrotizing scler-

itis)を発症し、さらに眼内炎(endophthalmitis)にまで進展し眼球摘出術が施行されたものと考える。

強拡大組織像：鋸状縁を中心として強膜に強い壊死巣があり、好中球(Leu)が集簇し、その周囲にリンパ球(Lym)、形質細胞(Pla)、マクロファージ(Mac)が集簇している(図 11)。脈絡膜、毛様体では血管壁にも壊死巣(*)があり、好中球、マクロファージが集簇している所、血栓を伴った血管拡張があり、実質中にはリンパ球、形質細胞、マクロファージ(類上皮細胞)が集簇し、フィブリン析出、組織液貯留(星印)を認める(図 12)。網膜色素上皮(RPE)は変性に陥り、網膜下に好中球、リンパ球、形質細胞、フィブリンが析出している(***)。剥離した網膜(R)では視細胞は消失し、神経節細胞が著しく減少し、内層の萎縮が目立ち、グリオーシスに陥っている(図 13)。隅角部の前房(AC)は器質化している。虹彩前癒着部(矢印)から虹彩前面に新しい Descemet 膜(NDM)がのびているが、角膜内皮細胞、虹彩新生血管は消失している(図 14)。

逆鑑別診断：血管新生緑内障にみられる虹彩新生血管(虹彩ルペオオーシス)は虹彩の原発性病変ではない、種々の眼局所および全身性疾患によって網膜が低酸素状態になると、その局所から新生血管促進因子が放出され、虹

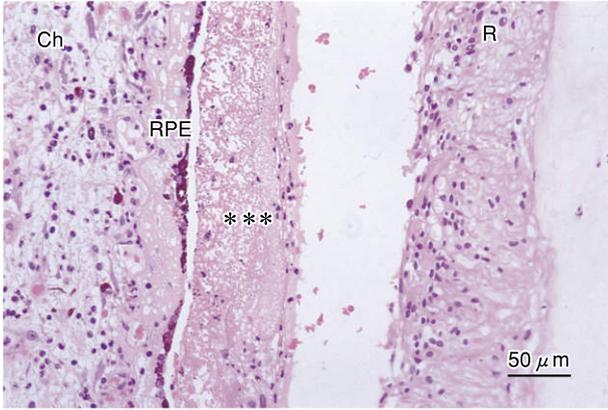


図 13 脈絡膜・網膜の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

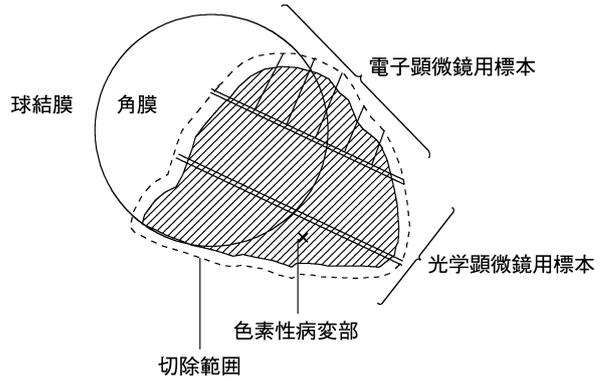


図 15 手術時切除範囲と細切部位.

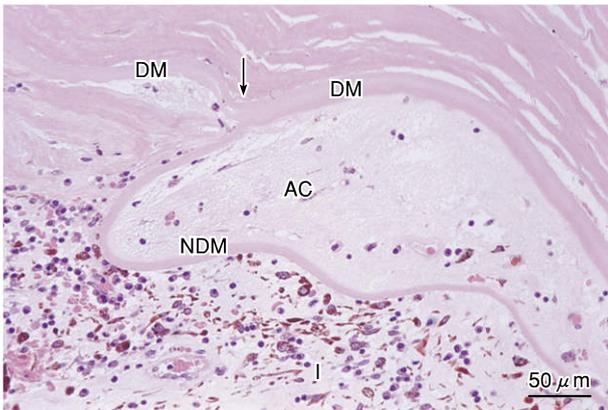


図 14 前房隅角の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

彩に血管が新生されると推定されている。Gartner らは虹彩新生血管の原因を、①血管性疾患(網膜中心静脈閉塞症, 網膜中心動脈閉塞症, 頸動脈閉塞性疾患など), ②眼疾患(ぶどう膜炎, 網膜剝離, 開放隅角および閉塞隅角緑内障など), ③手術および放射線照射, ④外傷, ⑤全身性疾患(糖尿病など), ⑥腫瘍(網膜芽細胞腫, 悪性黒色腫など)に分類しており⁹⁾, 本症は②に相当する。

鋸状縁を中心とした壊死性強膜炎では, 好中球と断裂した膠原線維を含む壊死巣を囲んで放射状ないし柵状に類上皮細胞, 巨細胞が増殖し, その外側にリンパ球, 形質細胞が浸潤している。脈絡膜, 毛様体に壊死性血管炎がみられ, 類上皮細胞, 巨細胞, リンパ球, 形質細胞も多数浸潤している。特に毛様体では血管炎が強く, 出血が目立つ。以上の所見から慢性関節リウマチに関連した強膜炎, ぶどう膜炎から眼内炎に進展したものと考えられる。

臨床病理相関: 本症例は 69 歳男性で, 急性緑内障発作に対するレーザー虹彩切開術, 濾過手術も奏効せず, 血管新生緑内障に進展し 1 年後に失明したことは, 虹彩前癒着部から角膜内皮の虹彩前面への遊走, 新しい Descemet 膜の形成という組織像からも明らかである。毛様体冷凍凝固術後の組織像は図 10 の虹彩の色素上皮

・メラノサイトの破壊像としてとらえることができる。なぜならば, 隣接する毛様体ひだ部に慢性関節リウマチによる炎症の波及がないことから, 虹彩の破壊像は虹彩毛様体炎によるものではなく, 毛様体の冷凍凝固術によるものであると考える。

今回の眼球摘出術の契機となった眼痛は壊死性強膜炎・毛様体炎に起因していると考えられる。濾過手術後の濾過胞感染に伴う眼内炎として臨床的に対処されたが, 眼内炎は壊死性強膜炎の眼内への波及によるものである。

症例 6: 74 歳, 女性.

臨床経過: 20 年前右眼に鉄粉が飛入した時に右眼鼻側球結膜に色素性病変のあることに気づいていた。2 か月前球結膜色素性病変が拡大し角膜にかかってきたのに気づき, 1 か月前に近医を受診し, 色素性母斑の悪性化を指摘され紹介受診した。右眼 2~7 時の範囲で鼻側球結膜から角膜中央にかけて黒褐色のやや隆起性のある病変を認めた。異形性を伴う原発後天メラノシス, 悪性黒色腫を疑い, 球結膜色素性病変を結膜下組織から剝離するとともに, 角膜色素性病変部を含む実質表層を剝離し, 表層角膜移植術を施行した。所属リンパ節は触知されなかった。

弱拡大組織像: 切除組織を 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, 角結膜を通る面で平行に 3 分割し, 中央部分と他の一端を光学顕微鏡検査, 残りの端を細切し電子顕微鏡検査に回した(図 15)。

結膜重層扁平上皮(Ep)の基底細胞層のメラノサイト(Mel)が上皮表層および上皮下に異形性に増殖している(図 16)。角膜の重層扁平上皮(Ep)内および基底細胞層と Bowman 膜間にメラノサイトの異形性増殖が著明であり, 拡張した毛細血管とリンパ球浸潤が Bowman 膜に近い部分に認められる(図 17)。メラノサイトの異形性増殖が病巣の主体を占めていることから, 異形性を伴う(癌性)原発後天メラノシス [primary acquired melanosis(PAM) with atypia] あるいは悪性黒色腫(malignant melanoma)が考えられる。

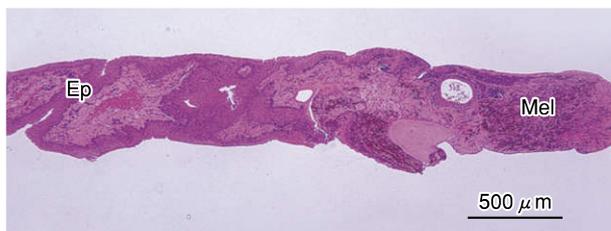


図 16 球結膜から輪部にかけての HE 染色標本弱拡大
ミクロ写真。



図 17 角膜の色素性病変部の HE 染色標本弱拡大ミク
ロ写真。

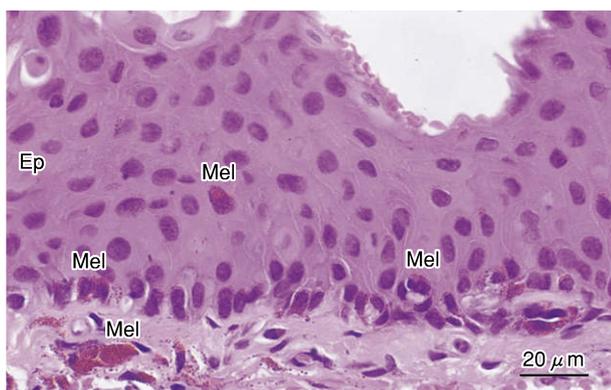


図 18 球結膜断端部の HE 染色標本強拡大ミクロ写
真。

強拡大組織像：結膜の断端部近くでは、重層扁平上皮 (Ep) の基底細胞層にメラノサイト (Mel) が増殖しており (図 18)、異形性を伴わない良性後天メラノーシス (P-AM without atypia) の状態である。切除された球結膜の中央部分では重層扁平上皮基底細胞層のメラノサイトが異形性を獲得し、異形性を伴う後天メラノーシス (P-AM with atypia) に移行している。さらに、輪部に近づくとも異形性メラノサイトは上皮層および上皮組織中に著明に増殖し、貯留嚢胞を形成している所も散見されるが、上皮組織中の毛細血管と線維芽細胞はわずかである (図 19)。癌性後天メラノーシス (PAM with atypia) から悪性黒色腫に移行した状態である。輪部角膜では上皮下の異形性メラノサイトの増殖が著明で、新生血管を伴って上皮基底細胞層と Bowman 膜 (BM) の間に侵入している。それに反し上皮表面への異形性メラノサイトの浸潤は中等度である。角膜中央の色素性病変先端部で

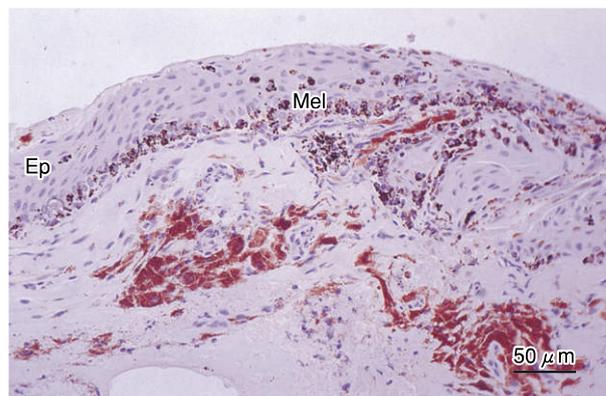


図 19 球結膜の色素性病変部の HMB-45 染色標本中
等度拡大ミクロ写真。

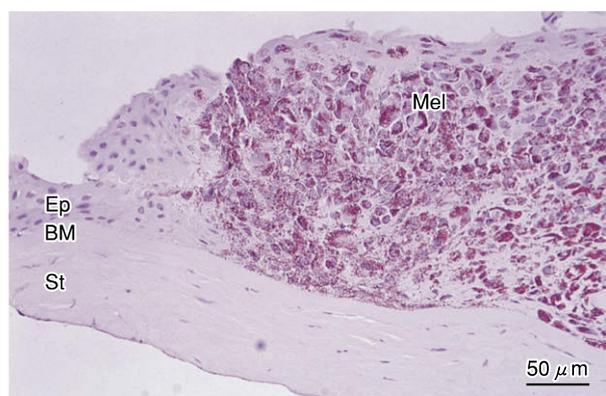


図 20 角膜中央の色素性病変先端部の HMB-45 染色
標本中等度拡大ミクロ写真。

は異形性メラノサイトが Bowman 膜の上で重層扁平上皮を押し上げるように浸潤している (図 20)。メラニン顆粒を保有する異形性メラノサイトは HMB-45 染色陽性である (図 19, 20)。増殖細胞によって Bowman 膜、上皮表面層は破壊されずに保たれている (図 21, 22)。Bowman 膜上方の異形性メラノサイト増殖部には新生血管 (Cap) 侵入が著明である (図 22)。異形性メラノサイトには、有糸核分裂もみられ、核小体も明瞭であり、輪部結膜および角膜の色素性病変はメラノサイトの著明な異形性増殖である悪性黒色腫と診断される。

逆鑑別診断：結膜 PAM の組織像は同一症例の部位によっても異なる。すなわち、メラノサイトは細胞質の大きさ、形、異形性で異なり、小さな多角形の細胞で異形性のないもの、紡錘形細胞で中等度の異形性をもつもの、大きな類上皮型の細胞で著しい異形性をもつものなど種々である。また増殖様式も多様で、①メラノサイトが上皮基底細胞層に並んでいるもの、②上皮の深層から中層に増殖しているもの、③パジェット (Paget) 病様に上皮深層に増殖拡大するもの、④著明な異形性を有し上皮内癌様に上皮全層にわたって増殖するもの、⑤上皮内および上皮組織中に増殖するもの、などであ

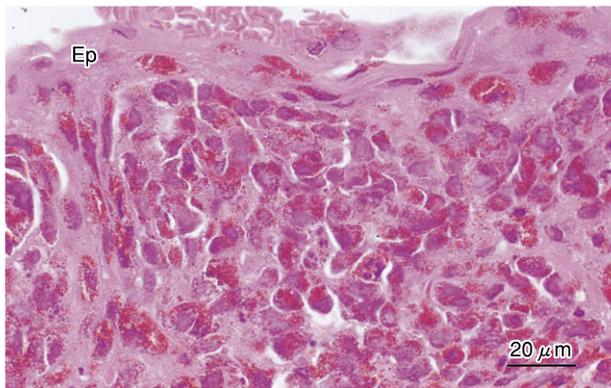


図 21 角膜上皮表層部の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

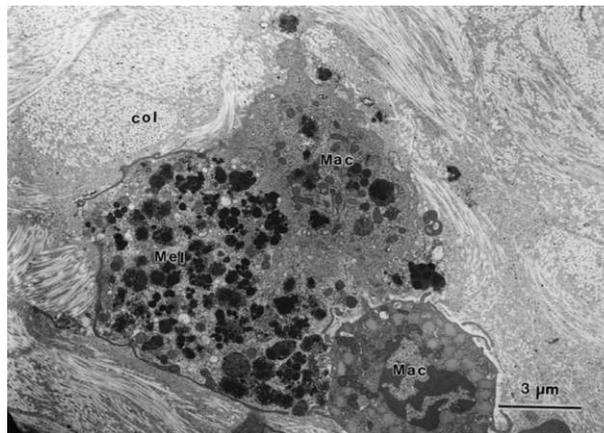


図 23 角膜上皮基底細胞層と Bowman 膜間の電子顕微鏡写真.

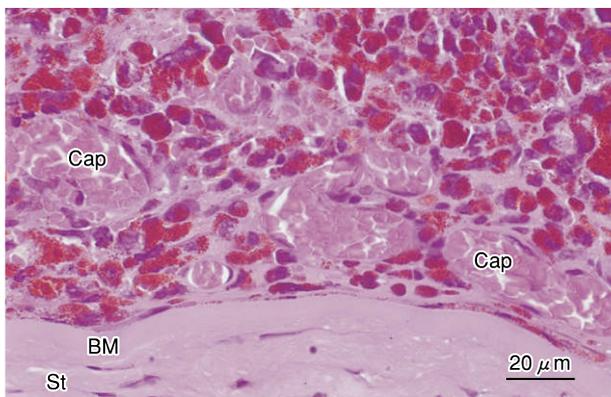


図 22 角膜上皮基底細胞層と Bowman 膜間の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

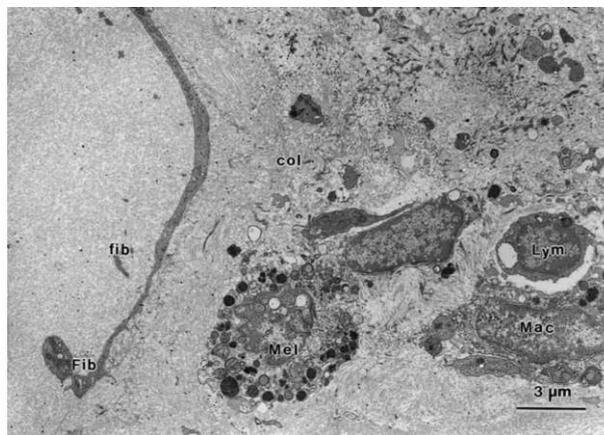


図 24 角膜上皮基底細胞層と Bowman 膜間の電子顕微鏡写真.

る。本症例の結膜色素性病変は⑤の増殖様式を示す癌性メラノシス，すなわち PAM with atypia である。輪部結膜および角膜色素性病変は癌性メラノシスの範疇を越した悪性黒色腫である。

臨床病理相関：PAM は中高年の結膜に知らぬ間に発生する平坦な色素性病変で，その進展は予想し難く，ゆっくりと進行することもあるし，突然悪性化し結節性の悪性黒色腫に移行することもある。本症例は 20 年以上にわたってそれほど大きくならなかった球結膜色素性病変が急激に拡大し角膜に侵入してきたため悪性化を来したと考え，腫瘍切除術および表層角膜移植術が施行されたものである。本症例の球結膜・角膜の色素性病変は，①球結膜の切除部断端に隣接する上皮 (Ep) の基底細胞層にみられる PAM without atypia，②球結膜の上皮深層と上皮下組織 (Subep) にみられる PAM with atypia，③輪部結膜の上皮と上皮下組織にみられる悪性黒色腫，④角膜上皮から Bowman 膜の間に増殖した悪性黒色腫へと進展したと思われる (図 25)⁵⁾⁶⁾。結膜貯留嚢胞は色素性母斑に特異的であるが⁷⁾，悪性黒色腫でもよくみられる所見である。PAM には通常貯留嚢

胞はみられない。したがって，PAM と悪性黒色腫の鑑別に貯留嚢胞は重要である⁸⁾。

病理組織発生についての考察：本症例において球結膜色素性病変がなぜ急激に増殖し角膜に侵入してきたかを光学顕微鏡像 (上皮基底細胞層と Bowman 膜間の結合組織中への異形性メラノサイト増殖と著明な新生血管侵入) からは十分に解明できなかったため，電子顕微鏡による検索を試みた。上皮基底細胞層と Bowman 膜間の結合組織中に増殖した異形性メラノサイト (Mel) はマクロファージ (Mac) に貪食され，メラノマクロファージになっている (図 23)。新生血管の侵入の強い部分では，結合組織中にマクロファージ (Mac)，リンパ球 (Lym)，線維芽細胞 (Fib)，フィブリン (fib) が多数みられる (図 24)。これらの所見から輪部で①毛細血管 (Cap) からの新生血管の出芽，②新生血管からのマクロファージ (Mac)，リンパ球 (Lym)，フィブリン (fib) の血管外侵入，③線維芽細胞 (Fib) 増殖，膠原線維 (col) 増生という炎症反応が起こることによって，基底細胞層と Bowman 膜間が疎となり，④基底細胞層で増殖した異形性

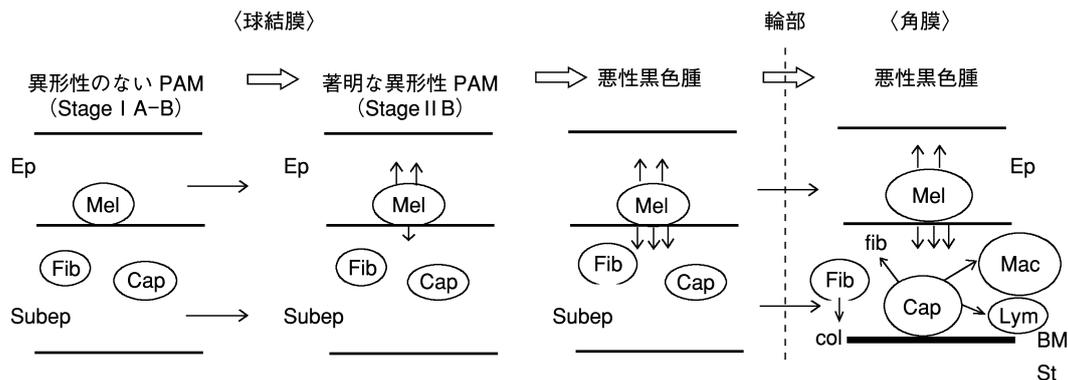


図 25 Primary acquired melanosis (PAM) から悪性黒色腫への進展様式の模式図。

メラノサイト (Mel) が角膜上皮下に浸潤しやすくなり、悪性黒色腫細胞の浸潤が急速に進展したものと考え、増殖した悪性黒色腫細胞はマクロファージにより貪食されているので、悪性黒色腫の増殖浸潤は抑制され、Bowman 膜 (BM) を破壊して実質 (St) 中に侵入することはなかったものと考え (図 25)。

角膜の腫瘍はほとんどが球結膜・輪部結膜に原発する腫瘍が続発性に連続浸潤したものである。輪部結膜から角膜に浸潤した腫瘍は通常 Bowman 膜で眼内への増殖を阻止されるので、外表に向かって結節状に増殖する⁸⁾。

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、水川 淳助教授、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. 204—219, 金原出版, 東京, 1986.

- 2) Rao NA: Biopsy Pathology of the Eye and Ocular Adenexa, 47. Chapman & Hall Medical, London, 1997.
- 3) Ni C, Kuo P-K: Meibomian gland carcinoma. A clinicopathological study of 156 cases with long-period follow-up of 100 cases. Jpn J Ophthalmol 23: 381—401, 1979.
- 4) Gartner S, Henkind P: Neovascularization of the iris (Rubeosis iridis). Surv Ophthalmol 22: 291—312, 1978.
- 5) Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T: Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of conjunctiva. Ophthalmology 96: 147—166, 1989.
- 6) Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE: Primary acquired melanosis of the conjunctiva. Hum Pathol 16: 136—143, 1985.
- 7) 田中まり, 沖坂重邦, 中安清夫, 金井 淳: 球結膜母斑にみられる貯留嚢胞の臨床診断上の重要性, 日眼会誌 99: 190—194, 1995.
- 8) Spencer WH: Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook, 4th ed., 127, 321 WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.