

総 説

やさしい眼病理診断(8)

沖坂 重邦

眼病理教育研究所

V 組織病理診断の実際(3)

症例 7: 60 歳, 女性.

臨床経過: 10 年前に右眼の眼球突出に気づいていたが放置していた。最近少しずつ進行しているように感じられたので来院した。矯正視力両眼とも(1.0)。右眼の眼窩耳側上部に腫瘤を触れ、コンピュータ画像(CT)、磁気共鳴画像(MRI)で右眼窩に境界明瞭な球状の腫瘍性陰影を認めた。涙腺多形腺腫を主要臨床診断とし、神経線維腫、サルコイドーシスを鑑別診断として、側方到達法(Krönlein)で腫瘤を全摘出した。

肉眼および弱拡大組織像: 摘出組織は被膜に包まれたほぼ球状の径 10 mm の弾性硬の充実性腫瘤である。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。腫瘤を平行に3分割すると、断面は灰白色、半透明の腫瘍で被膜に包まれている。中央と一端の組織をパラフィン包埋しヘマトキシリン・エオシン(HE)染色標本を鏡検した。他端の組織を5%ホルマリンに保存した。

腫瘍は被膜である線維性結合組織で包まれている。ヘマトキシリン染色部の多い上皮性成分とエオシン染色部の多い非上皮性成分が種々の割合で混在している(図1)。管腔形成の明らかな所、充実性索状に増殖している所が上皮性成分である(図2, 3)。非上皮性成分には上皮性成分の間に粘液腫様にムコイドが増加している所が

多いが、軟骨様・硝子様にみられる所もある。組織病理診断は涙腺多形腺腫である。神経線維腫にみられるような微細な膠原線維網、わずかなシュワン細胞および神経線維はみられず、サルコイドーシスに該当する組織像(肉芽の中心に血管・壊死を欠き、Langhans 巨細胞、類上皮細胞の集簇、周囲に類上皮細胞とリンパ球浸潤を伴う)もみられない。

強拡大組織像: 涙腺導管上皮に類似し、立方ないし円柱上皮が1層ないし2層性に配列し、管腔形成の明らかな所には粘液が入っている。管腔構造の外側の上皮が矢印のごとく間質に向かって索状に増殖している所もある(図4)。一部には角化を伴う扁平上皮の増殖している所もある。非上皮性の粘液腫様、軟骨様の領域の腫瘍細胞

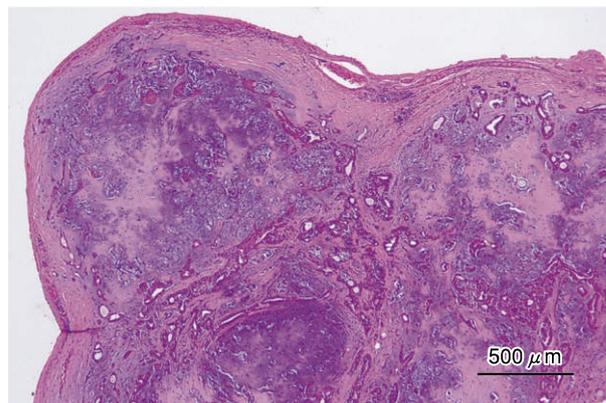


図 2 腫瘍表面の HE 染色標本弱拡大マイクロ写真.

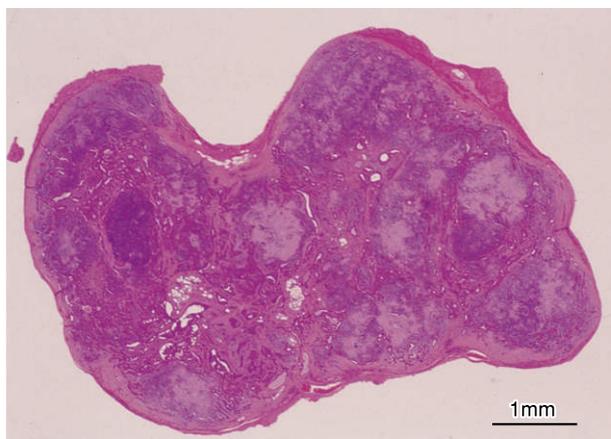


図 1 摘出腫瘍塊の HE 染色標本マクロ写真.

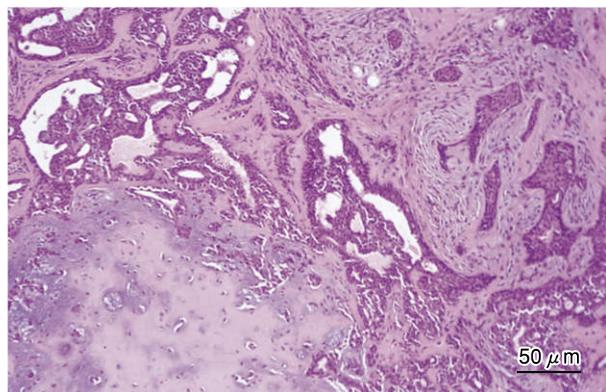


図 3 腫瘍の HE 染色標本中等度拡大マイクロ写真.

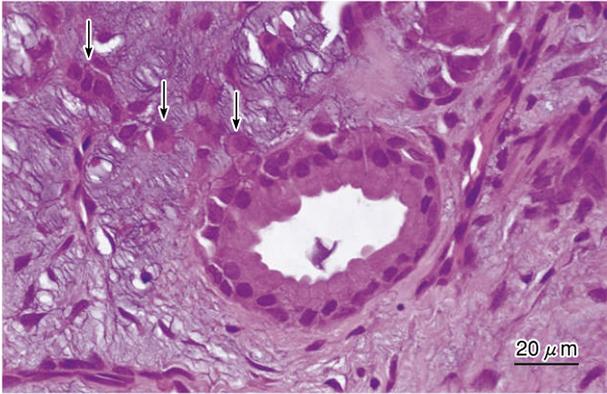


図 4 腫瘍の管腔部分の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

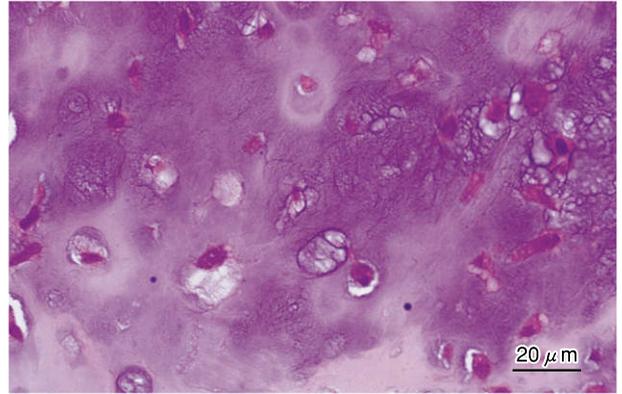


図 5 腫瘍の軟骨様部分の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

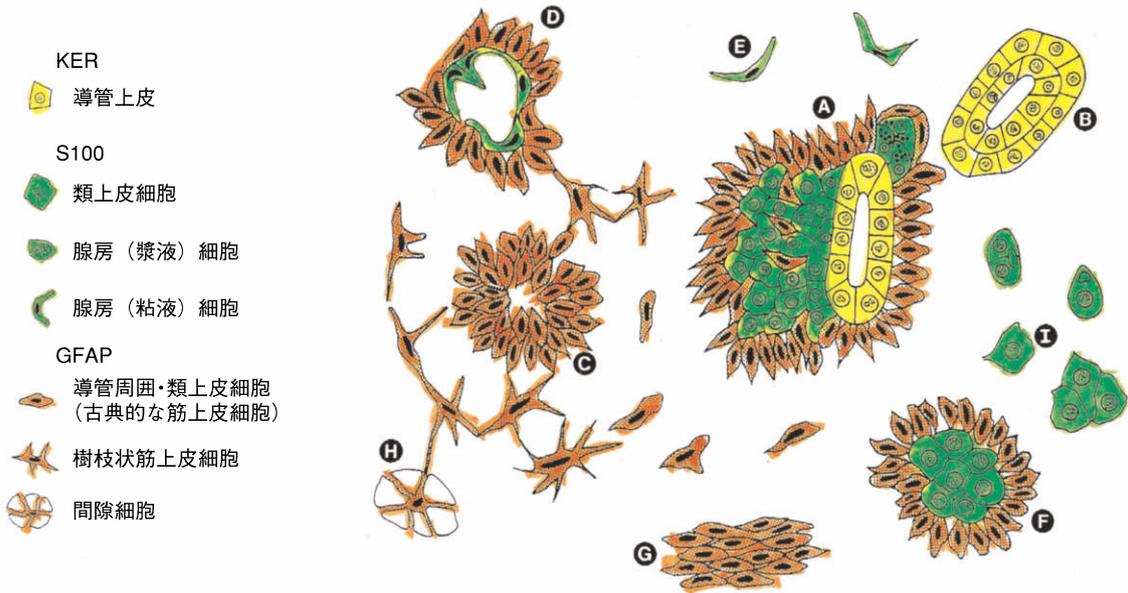


図 6 多形腺腫の免疫染色による形態学的表現型のスペクトル(文献2 改変).

細胞表現型はサイトケラチン(KER), S-100 蛋白, GFAP に対する顕著な染色性により分類される. 導管内側上皮のみの増殖した管構造の細胞型(B)と導管外側上皮のみの増殖した管構造の細胞型(C)がスペクトルの両端にある. その間に(B)(C)の混在した管状(A)(D)(F), シート状(G), 索状(H), 遊離した構造(E)(I)の細胞型が存在する.

と索状増殖の上皮細胞は組織像としてはほぼ同一である(図5). 腫瘍細胞の組織像として, 正常細胞との差異である異形性は低く, 浸潤性・破壊性増殖も弱いので, 組織病理診断は良性の多形腺腫である.

逆鑑別診断: 涙腺多形腺腫(pleomorphic adenoma)は, 増殖する上皮細胞が間質に作用した結果として混合腫瘍様の組織成分から構成されたもので, 以前は混合腫瘍(mixed tumor)と呼ばれていた. 組織学的には立方状ないし円柱状細胞が腺様構造を示したり, 扁平上皮巣を形成する上皮成分とともに, 個々の細胞が細胞質突起で粗に連なる粘液腫状を示す部分, 軟骨, 時には骨の形成なども不規則に示すなど多彩である¹⁾. 腫瘍を構成する個々の細胞の異形性は少ない. 腫瘍の腺腔を構成する細

胞の内層のみが漿液を分泌する上皮系マーカーであるサイトケラチン陽性であり, 腺腔の外層から間質にかけての細胞は筋上皮であり, 非上皮系マーカーである S-100 蛋白, glial fibrillary acidic protein(GFAP), ビメンチン陽性である²⁾³⁾. 腺腔の外層の筋上皮がムコイドを分泌する粘液変性部分, 軟骨様部分, 骨様部分に分化して, 非上皮性腫瘍を形成すると考えられている(図6).

臨床病理相関: 涙腺多形腺腫は涙腺腫瘍中最も多くみられ, 通常 40 代, 50 代の成人に発症する. 腫瘍の進展は緩徐であり, 硬く分葉状の腫瘍は通常上耳側眼窩縁で触知される. CT による腫瘍輪郭の分析では, 炎症性偽腫瘍の長方形輪郭に対して, 上皮性腫瘍は小球状の輪郭を呈する. 治療は画像診断に基づいて腫瘍組織を完全



図 7 初回移植母角膜の PAS 染色標本弱拡大マイクロ写真.

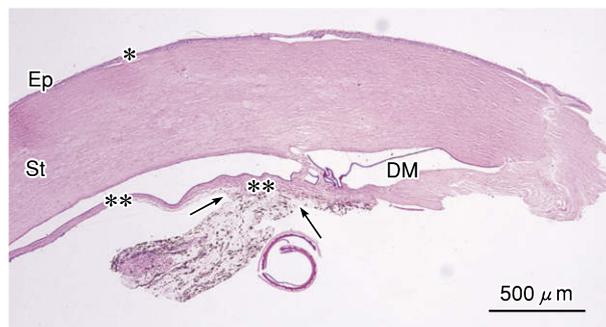


図 9 3回目移植母角膜の PAS 染色標本弱拡大マイクロ写真.

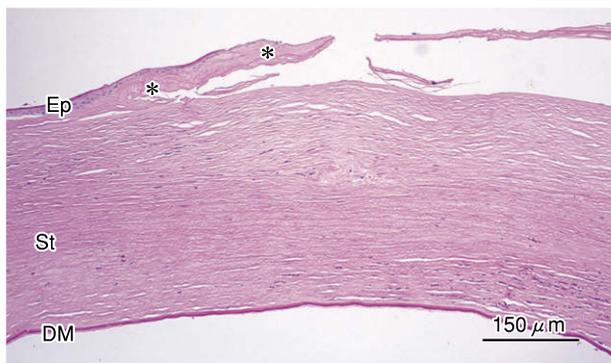


図 8 2回目移植母角膜の PAS 染色標本弱拡大マイクロ写真.

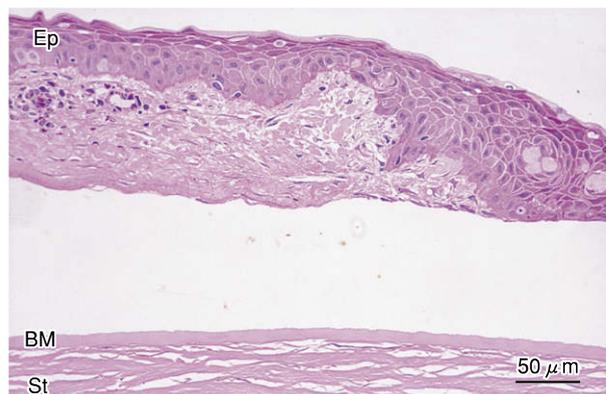


図 10 初回移植母角膜の HE 染色標本強拡大マイクロ写真.

摘出することであり、腫瘍の一部のみを切除する切開生検は腫瘍細胞を眼窩内に散布させ悪性化させる恐れがあるので、避けるべきである⁴⁾。

症例 8：71 歳，女性。

臨床経過：40 歳頃両眼の視力低下を自覚し，Fuchs 角膜内皮ジストロフィ孤発例と診断され通院加療していた。59 歳時右全層角膜移植術を施行された。64 歳時視力右眼 0.2 (0.8)，左眼 0.05 (矯正不能)。右眼角膜移植片は透明性を維持し，水晶体に軽度混濁を認めた。左眼角膜は水疱性角膜症を呈し，全周からパンヌスが侵入していた。左全層角膜移植術が施行され，術後矯正視力 (0.8) まで改善された。65 歳右眼角膜混濁と水晶体混濁に対して角膜全層移植術と水晶体囊外摘出術が施行され，術後矯正視力 (0.7) となった。69 歳になって左眼角膜混濁と水晶体混濁を来し，左視力 0.01 (矯正不能) となったため，左眼の全層角膜移植術，水晶体囊外摘出術が施行された。術後，角膜内皮拒絶反応を惹起し，左矯正視力 (0.02) であった。71 歳時左眼の全層角膜移植術が施行された。

弱拡大組織像：摘出母角膜は 2.5% ホルマリン・1.0 % グルタルアルデヒド混合液で固定し，型通りに光学顕微鏡標本，電子顕微鏡標本を作製した。左眼に施行さ

れた 3 回の全層角膜移植母角膜を経時的に鏡検する。

初回移植母角膜：上皮 (Ep) は菲薄化し，基底細胞層と Bowman 膜間に線維血管性結合組織 (*) の増生，あるいは上皮が Bowman 膜から剥離している所もある (図 7)。実質 (St) 薄葉は乱れ，実質細胞が減少している。Descemet 膜 (DM) は肥厚し，前房側に結節状に突出し，内皮細胞は菲薄化し，脱落している所もある。組織像からは Fuchs 角膜内皮ジストロフィと後部多形性角膜ジストロフィが考えられる。

2 回目移植母角膜：中央部では上皮細胞が脱落消失しているが，周辺部では上皮 (Ep) と Bowman 膜間に線維性結合組織 (*) が増生している。実質 (St) 薄葉は乱れ，実質細胞は減少し，リンパ球・好酸球・好中球が浸潤している (図 8)。内皮細胞は脱落，消失している。組織像は水疱性角膜症として差し支えない。

3 回目移植母角膜：上皮細胞 (Ep) は菲薄化し，基底細胞と Bowman 膜の間に線維性結合組織 (*) がわずかに増生している。実質 (St) 薄葉は乱れ，実質細胞も減少している (図 9)。Descemet 膜 (DM) 後面に線維芽細胞と膠原線維が増生し，角膜後膜 retrocorneal membrane (**) を形成し，虹彩前癒着している所もある (矢印)。組織像としての角膜後膜形成は角膜内皮拒絶反応の結果として惹起されたものと考えられる。

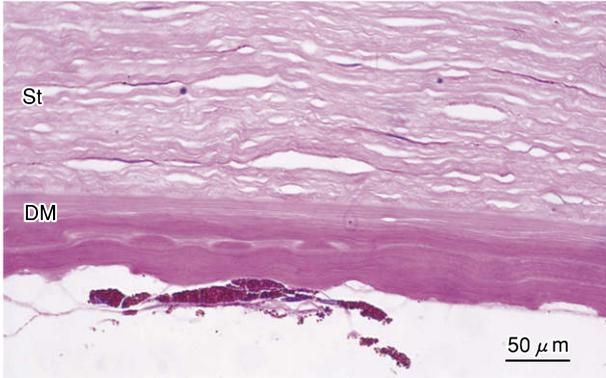


図 11 初回移植母角膜の PAS 染色標本強拡大ミクロ写真。

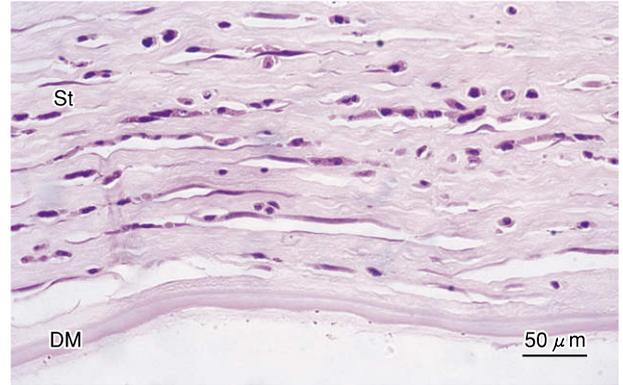


図 13 2回目移植母角膜の PAS 染色標本強拡大ミクロ写真。

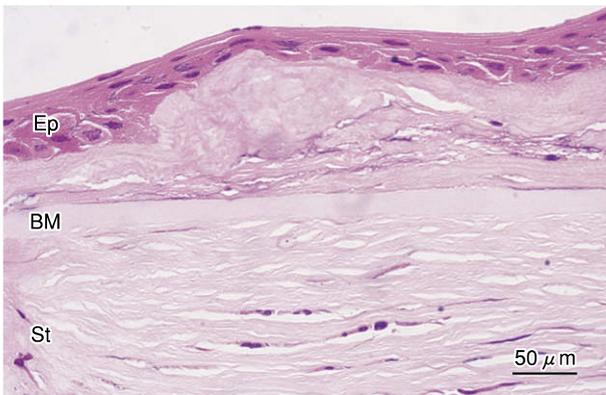


図 12 2回目移植母角膜の HE 染色標本強拡大ミクロ写真。

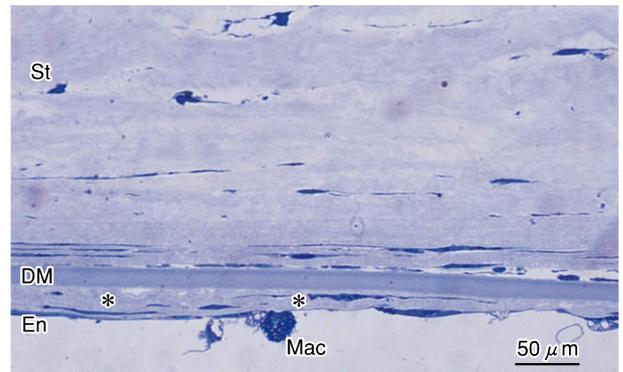


図 14 3回目移植母角膜のトルイジン青染色標本強拡大ミクロ写真。

強拡大組織像：

初回移植母角膜：重層扁平上皮(Ep)の細胞間隔が拡大し、基底細胞層とBowman膜(BM)間に線維芽細胞、膠原線維、毛細血管が増生している(図10)。Descemet膜(DM)は前房側に滴状角膜としてのPAS陽性の疣状隆起と、その前房側に新しいDescemet膜の構造がみられ、内皮細胞は菲薄化し、脱落しているものが多い(図11)。メラニン顆粒が新しいDescemet膜に集簇している所もある。肥厚したDescemet膜後面の細胞は内皮細胞であり、上皮細胞に似た形態を示していないので、後部多形性角膜ジストロフィは鑑別される⁵⁾。

2回目移植母角膜：重層扁平上皮(Ep)の基底細胞に浮腫を認め、基底細胞層とBowman膜(BM)に線維芽細胞と膠原線維が増生している(図12)。実質(St)薄葉は乱れ、実質細胞は減少し、リンパ球・好酸球・好中球が浸潤している。Descemet膜は層状構造を呈し、内皮細胞は消失している(図13)。水疱性角膜症に角膜実質炎を併発したものと考えられる。

3回目の移植母角膜：重層扁平上皮の表層細胞は空胞化し、基底細胞は細胞間隙が拡大している。基底細胞層とBowman膜間に線維芽細胞と膠原線維が増生してい

る。実質(St)薄葉は乱れ、実質細胞も減少している。Descemet膜(DM)後面に線維芽細胞と膠原線維の増生による角膜後膜(*)が形成され、その前房側に菲薄化した内皮細胞(En)がみられる(図14)。メラニン顆粒を貪食したマクロファージ(Mac)が内皮細胞に付着している。角膜内皮拒絶反応の結果として角膜後膜が形成されたものと考えられる。

逆鑑別診断：Fuchs角膜内皮ジストロフィの組織像としてみられる上皮細胞、実質の変化は二次的なもので、内皮細胞とDescemet膜に特異的所見を認める⁵⁾。すなわち、Descemet膜の肥厚、滴状角膜としての前房側にPAS陽性の疣状隆起とこれを被う内皮細胞の菲薄化である。内皮細胞に機能不全が起こると、実質・上皮浮腫から上皮基底細胞とBowman膜間の線維性結合組織増生へと進展する。さらに、虹彩上皮萎縮に伴って後房中に脱落し前房に出てきたメラニン顆粒を貪食することにより内皮細胞の萎縮は著明となり、Descemet膜から脱落してくる⁶⁾。

水疱性角膜症は原因疾患(Fuchs角膜内皮ジストロフィ、内眼手術後、円板状角膜炎、角膜実質炎、高眼圧、慢性ぶどう膜炎、角膜放射状切開後など)に起因する角膜上皮・実質浮腫である⁵⁾。上皮浮腫は細胞質内・細

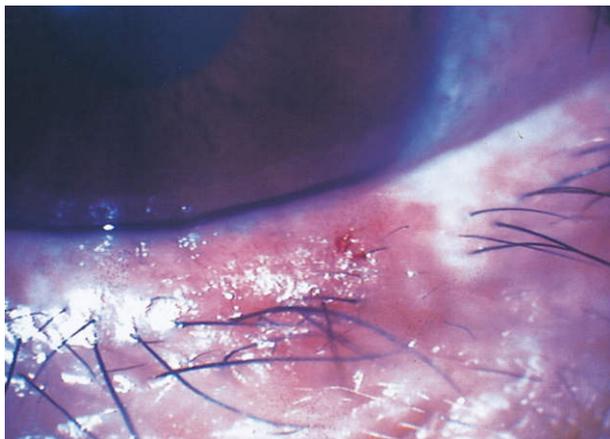


図 15 外眼部写真.

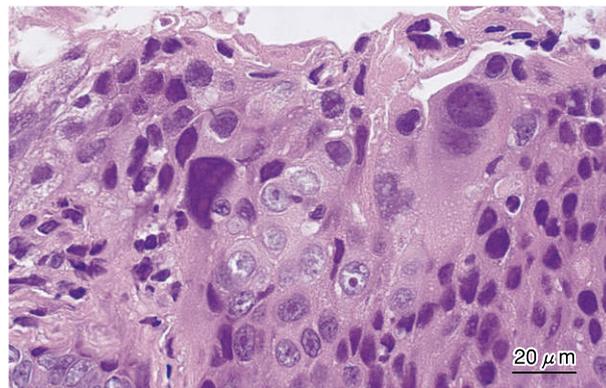


図 17 腫瘍中央部表層の HE 染色標本強拡大マクロ写真.

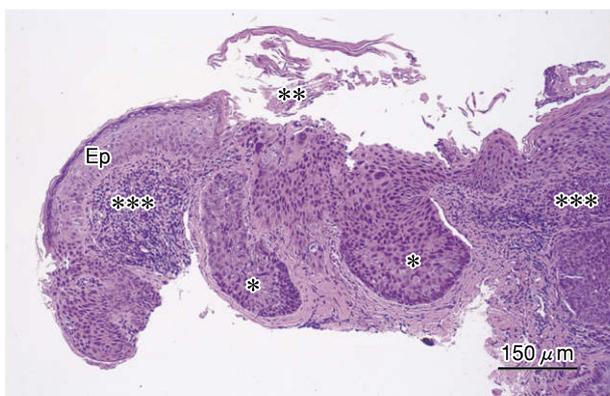


図 16 腫瘍の HE 染色標本弱拡大ミクロ写真.

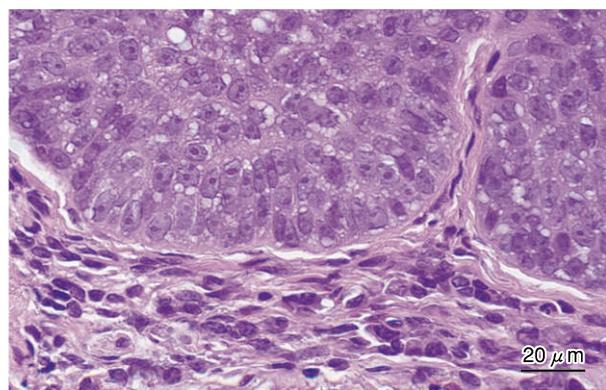


図 18 腫瘍中央部深層の HE 染色標本強拡大マクロ写真.

胞間に限局性あるいは巣状に起こり、次第にびまん性となる。次いで、変性パンプスとして基底細胞層と Bowman 膜間に線維血管性結合組織が増生し、硝子様変性、脂肪変性、粘液変性、石灰化を起こしてくる。内皮細胞は菲薄化し、変性脱落していき、欠損部に角膜後膜を形成することもある。

全層角膜移植後の免疫(拒絶)反応は上皮、実質、内皮のレベルで起こる⁵⁾。内皮細胞の免疫反応が起こった後の Descemet 膜と内皮細胞の間には線維芽細胞様細胞が数層に形成され、Descemet 膜に近い所ではリンパ球がみられる。

臨床病理相関：64 歳で Fuchs 角膜内皮ジストロフィに対して全層角膜移植術が施行された。69 歳で水疱性角膜症となり 2 回目の全層角膜移植術が行われた。術後角膜内皮拒絶反応を惹起し、71 歳で 3 回目の全層角膜移植術が施行された。全層角膜移植術で摘出された母角膜の組織病理学的検索を行うことにより臨床診断を確認することが多いが、手術までの病態を把握し、治療経過を検証し、さらに予後を判定するのにも有用であると考ええる。

Fuchs 角膜内皮ジストロフィ 孤発例として治療されていたが、水疱性角膜症が進行し、全層角膜移植術が施行

された。組織像として Descemet 膜の肥厚が著明で、内皮は菲薄化し脱落している所が多くみられる。上皮基底細胞と Bowman 膜の間では、変性パンプスとしての線維血管性結合組織増生が著明である。2 回目の全層角膜移植術の母角膜は、水疱性角膜症末期の組織像を示している。3 回目の全層角膜移植術で得られた母角膜の組織像では、角膜後膜の形成が著明である。全層角膜移植後に形成される角膜後膜は、免疫(拒絶)反応、創面の接着不全、母角膜の治癒力低下、移植角膜内皮の機能不全、虹彩前癒着に関連して惹起される⁶⁾。角膜後膜の発生病理は角膜実質細胞、単球由来の間葉系細胞、線維性化生を起こした角膜内皮細胞、隅角組織由来の線維芽細胞様細胞の増殖によると考えられている⁷⁾。

症例 9：63 歳，女性。

臨床経過：3 か月前に左下眼瞼中央部にやや隆起性の腫瘍に気づいていた。搔痒を伴い、しばしば擦過していたため次第に腫瘍の周囲が発赤してきたので来院した。矯正視力両眼とも(1.0)。左下眼瞼縁に接して径 3 mm の粗造性のやや隆起した腫瘍があり、表面に痂皮が形成され、睫毛が脱落していた。その周囲 1 mm は境界明瞭

表 1 脂漏性角化症の組織学的分類

- | |
|--|
| a. 角化型 (hyperkeratotic type) : 比較的軽度な表皮肥厚と著明な角質肥厚 |
| b. 表皮肥厚型 (acanthoid type) : 著明な表皮肥厚と軽度な角質肥厚 |
| c. 腺様型 (adenoid type) : 基底細胞様細胞の表皮下索状増殖 |
| d. クローン型 (clonal type) : 有棘細胞の増殖した表皮内に多数の基底細胞様細胞の限局性小集団 |
| e. 被刺激型 (irritated type) : 表皮下に浸潤した異型性をもった表皮肥厚と周囲の慢性炎症細胞浸潤 |

な発赤部で囲まれていた(図 15)。脂漏性角化症 (seboreic keratosis)⁹⁾¹⁰⁾を臨床診断とし、毛孔腫 (follicular poroma)¹⁰⁾(反転性毛包角化症, inverted follicular keratosis), 基底細胞癌 (basal cell carcinoma)⁹⁾¹⁰⁾, 角化棘細胞腫 (keratoacanthoma)⁹⁾を鑑別診断として腫瘤を皮下組織を含めて剝離切除した。

弱拡大組織像：摘出組織は 10% ホルマリンで固定した。眼瞼縁に垂直な方向で 2 分割し、一端の組織をパラフィン包埋し HE 染色標本を鏡検した。他端の組織を 5% ホルマリンに保存した。

腫瘤の中心部では有棘細胞の増殖が周囲の正常表皮を結ぶ線より下方にまで進展している(*)。表面では角質層が肥厚している(**)(図 16)。腫瘤の周辺部では表皮下にリンパ球・形質細胞の浸潤が著明である(***)。被刺激型脂漏性角化症^{8)~10)}あるいは毛孔腫⁸⁾⁹⁾が考えられる。基底細胞様細胞の増殖はみられないので基底細胞癌^{8)~10)}は鑑別される。中央部の角質肥厚は軽度であるので、角化棘細胞腫も鑑別される。

強拡大組織像：腫瘤中心部表層の角質肥厚に接する下方では有棘細胞の異形性増殖として、クロマチンを豊富に含む大型の細胞、核小体の明瞭な中等大の細胞が多数みられる(図 17)。有棘細胞の同心円状(渦巻状)配列の扁平渦巻(squamous eddy)はみられない。病巣下方の真皮には中等度のリンパ球、形質細胞浸潤がある(図 18)。腫瘤の周辺部では表皮肥厚はほとんどなく、表皮下組織の慢性炎症細胞浸潤が著明である。毛孔に角質のつまる角栓形成(keratotic plugging)、有棘細胞の上下への増殖、毛包との連絡がみられないことから、毛孔腫は鑑別される。

逆鑑別診断：脂漏性角化症は基底細胞と有棘細胞が表層に向かって増殖するが、増殖細胞の異形性は低く、核分裂像は通常少ない。いずれの細胞が優勢であるかにより組織像は 5 型に分けられる(表 1)^{8)~10)}。腫瘍の下界は被刺激型以外は周囲の正常表皮を結ぶ線にほぼ一致し、より下方へ侵入する傾向はない。本症例は扁平渦巻を認めないが、病巣が周囲の表皮を結ぶ線より皮下に増殖し炎症細胞浸潤が強いので、被刺激型脂漏性角化症と診断される。

臨床病理相関：脂漏性角化症は高齢者の顔面、頸部、前胸部などの脂漏部位に好発する。半球状に隆起した境

界明瞭な丘疹、結節の局面を呈する。疣状のもの、表面乾性粗造のもの、表面平滑のもの、多数の小さな陥凹や角栓を認めるもの、有茎性のものなど多様な臨床像を示す。自覚症状を欠くことが多いが、時に搔痒を伴う。臨床像が多様なのは、有棘細胞と基底細胞の増殖が多岐にわたっていることとよく相関する。淡褐色ないし暗褐色を呈することが多いのは、症例 1 の基底細胞癌で述べたと同様に、基底細胞層のメラノサイトの肥大、増殖と表皮下メラノファージの増加による⁸⁾。本症例が褐色調を呈さず発赤しているのは、基底細胞様細胞の増殖が弱く、搔痒に対する擦過により慢性炎症細胞浸潤が著明であることに裏付けられる。臨床経過、周囲の紅暈、病巣周辺部の細胞浸潤と有棘細胞増殖は角化棘細胞腫に類似しているが、本症例では病巣中央部の角質肥厚が軽度である。

VI おわりに

外科病理学のような普遍的な病理学は伝統的な形態学であり、疾患の診断手段として、日常診療に不可欠であり、医療の面にも重要な貢献をしている。これに反し分子病理学のような特異的な病理学は形態学に限らず、先端的な方法論を駆使して疾病の解析を行っている。この 2 つの病理学は全く違うようにみえるが、その方向は同じであり、ともに目指すところは疾病機序の解明と診断・治療への応用である。

臨床医の役割は臨床像をまとめて、臨床診断をすることであり、病理医は組織像を読み病理診断をし、その結果を臨床医が診断、治療に役立てるとする考え方はしごく当然である。また、翼状片のような疾患は臨床像だけで診断はつくし、眼窩腫瘍のような直視できない疾患は組織病理検査をしてみなければわからないという考え方にうなづける。しかし、翼状片の組織像から病変の成り立ちを理解することにより臨床像から組織像を推察することもできる。また、臨床像と組織像の相関を理解していれば、眼窩腫瘍の CT, MRI から組織像をうかがい知ることもでき、治療方針の決定に有用である(図 19)。このように眼科医も眼科の領域だけを理解していればよいということではなく、病理学、生理学、薬理学、放射線医学などにも精通するように努力し、臨床と基礎の調和をはかることが生涯学習者としての医師に求

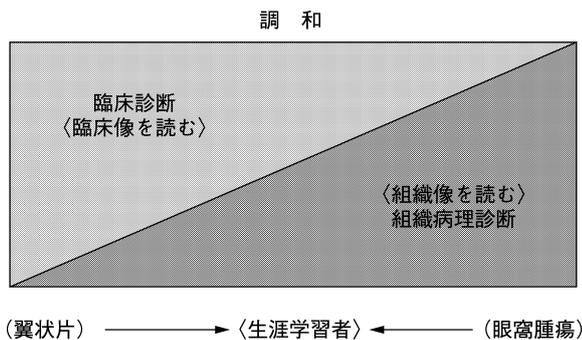


図 19 臨床診断と病理診断の調和。

められていると考える(図 20)。

視覚管理(vision care)を目指して眼科医療に携わっている我々眼科医は、診断、治療のみならず、予防、リハビリテーション、社会的援助にも参加しているが、その基本は患者の病態の把握、すなわち診断である。我々眼科医が今後おしすすめて行く臨床の方向は病理学に限らず、生理学、薬理学、放射線医学などとの調和、すなわちハーモニーに基礎をおいて診療を続けて行くことであり、さらにこれらを総合した調和的組み合わせであるシンフォニーに発展させて行くべきものであると考える(図 20)。

日本眼科学会雑誌第 109 巻第 4 号から第 7 号にわたって、“臨床医のための病理学(pathology for clinician)”として、眼病理診断のプロセスについて学習してきた。また日常診療の病理診断にはホルマリン固定、パラフィン切片、HE 染色でほぼ十分であるが¹⁾、精度を上げた診断ないし病因・病態の検索には病理医との相談の上、PAS 染色と Masson トリクローム染色以外にも特殊検査を行う必要のあることを述べた。この診断プロセスのノウハウを日常診療に実際に応用し、治療を中心とする一般眼科医療にとどまることなく、予防、リハビリテーション、社会的援助にも視覚管理を広げて行かれることを祈念している。

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、執筆に御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。著者の 40 年にわたる眼病理学を中心とした教育、診療、研究のまとめとして本総説

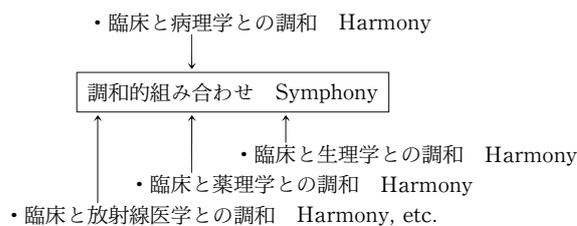


図 20 臨床医の心構えとしての Harmony と Symphony

を執筆させていただきましたが、終始ご指導を賜りました順天堂大学中島 章名誉教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 菊地浩吉(監修)：病態病理学，改訂 17 版. 588—589, 南山堂，東京，2004.
- 2) Stead RH, Quzilbash AH, Kontozoglou T, Daya AD, Ridell RH：An immunohistochemical study of pleomorphic adenoma of the salivary gland：Glial fibrillary acidic protein-like immnoreactivity identifies a major myoepithelial component. Hum Pathol 19：32—40, 1988.
- 3) 猪俣 孟，宇山昌延，沖坂重邦，松尾信彦(編)：眼の細胞生物学. 300—301, 中山書店，東京，2000.
- 4) 沖坂重邦：眼腫瘍の診断と治療. 50—51, 金原出版，東京，1994.
- 5) 沖坂重邦：眼病理アトラス. 124, 131—132, 221, 242—243, 文光堂，東京，1992.
- 6) G. O. H. ナウマン(西 起史監訳)：眼病理学，改訂第 2 版. 566—568, 636, シュプリングー・フェアラーク東京，東京，2002.
- 7) Yanoff M, Fine BS：Ocular Pathology, 5th ed, 134, Mosby, Philadelphia, 2002.
- 8) 笹井陽一郎，池田重雄，三木吉治：皮膚病理組織学，改訂第 2 版. 金原出版，東京，170—173, 200, 216—219, 1986.
- 9) Lever WF, Schaumberg-Leber G：Histopathology of the Skin, 7th ed. 528—532, 622—634, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990.
- 10) 齊藤 脩，鈴木不二彦：臨床医と病理医のための皮膚病理学，改訂新版. シュプリングー・フェアラーク東京，東京，222—228, 255, 282—288, 1996.
- 11) 福嶋敬宜：診断・研究に活かす病理診断学. 医学書院，東京，188—191, 2004.