

春季カタルにおける corneal plaque の病理組織学的検討

斎藤 達也, 福地 健郎, 田沢 博, 坂上富士夫, 沢口 昭一, 岩田 和雄

新潟大学医学部眼科学教室

要 約

厚い、白色、板状の corneal plaque を形成した春季カタルの2例を経験し、plaque について病理組織学的に検索した。2症例とも治療に抵抗性で、経過中に角膜潰瘍を生じ、その部位に一致して plaque を形成した。plaque を手術的に除去、もしくは自然脱落した後、軽い角膜混濁を残して治癒した。plaque を光顕的、電顕的に観察した。光顕では明瞭な層状構造を示していた。表面は上皮が脱落しており、辺縁部と plaque の亀裂部により細胞成分を認めた。マッソントリクローム染色では、hyaline 様物質による層と、それ以外の層が交互に積み重なって構成されていた。透過電顕では表層部に fibrin 様物質が付着し、その下に顆粒状の無定形物質が見られた。また plaque には、好酸球と角膜上皮細胞が存在していた。plaque は病状の変化によるエピソードが反復して起こることによって形成されること、またそれに角膜上皮細胞、好酸球が関与している可能性が示唆された。(日眼会誌 97:201-209, 1993)

キーワード: 春季カタル, corneal plaque, 角膜上皮細胞, 好酸球, 層状構造

Histopathology of Corneal Plaque in Vernal Keratoconjunctivitis

Tatsuya Saitou, Takeo Fukuchi, Hiroshi Tazawa,

Fujio Sakaue, Shoichi Sawaguchi and Kazuo Iwata

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Abstract

The author reported 2 cases of vernal keratoconjunctivitis with corneal plaque showing a white board-like appearance. Conventional medications were not effective in both cases and during the course of the disease corneal ulcer developed followed by formation of corneal plaque. After the plaque spontaneously peeled off, or were surgically removed, the ulcers of both cases healed. The histological specimens from the 2 cases were examined by light and electron microscopy. The plaques showed lamellae-like structures, and formed alternate accumulation of hyaline-like material and another amorphous material. No cell components, such as corneal epithelial cells, keratocytes, or fibroblasts, were found either on the surface of and within the plaques. The corneal epithelial cells and/or eosinophils, however, were found at the edge of the plaque. These findings may suggest that these corneal plaques were formed by repeated episodes of deposition and that corneal epithelial cells and eosinophils may have been involved. (J Jpn Ophthalmol Soc 97:201-209, 1993)

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, Corneal plaque, Corneal epithelial cell, Eosinophile, Lamellae-like structure

別刷請求先: 951 新潟市旭町通一番町 新潟大学医学部眼科学教室 斎藤 達也

(平成4年4月30日受付, 平成4年8月6日改訂受理)

Reprint requests to: Tatsuya Saitou, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine, Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(Received April 30, 1992 and accepted in revised form August 6, 1992)

I 緒 言

春季カタルは小児に好発する結膜の慢性アレルギー疾患で、アレルギー性結膜炎のうち結膜下組織の増殖性反応を示す重症型のものと考えられている^{1)~4)}。一般に眼瞼結膜の巨大乳頭増殖が特徴的であるが、治療に抵抗する難治例では炎症の増強に伴い、角膜病変を合併する⁵⁾。この際に認められる所見としては、高度のびまん性表層角膜炎、限局性上皮病変、角膜血管新生、老人環様混濁、トランタス斑、円錐角膜などが挙げられている^{1)3)6)~8)}。ここで限局性上皮病変と呼ばれる病変は、主に上皮の膨化・混濁と上皮剝離であるが、これらに続いて角膜表層の白苔沈着物を生ずる例があり、corneal plaqueと呼ばれている^{9)~11)}。このcorneal plaqueは、中川ら⁹⁾は春季カタルで角膜病変を伴った100例中24例に認められたと報告し、また伊藤ら¹¹⁾は80例中9例と報告しており、比較的高率に見られる。しかしこのような例の中に、白苔沈着物が硬化、肥厚し、板状を示す例がごくまれに認められる¹⁰⁾¹²⁾。そしてそのような場合には、治癒後も実質表層部の混濁と、瘢痕収縮による角膜の平坦化を生じ、視力低下の原因となり得る³⁾⁷⁾。

今回、角膜表層に大きな、白色、板状の、硬いcorneal plaqueを形成した春季カタルの症例を2例経験した。いずれの例も手術的除去、もしくは自然脱落の後、軽度の角膜混濁を残して治癒した。これらの手術的に除去されたplaqueについて、病理組織学的検索を行い、若干の知見を得たので報告する。

II 症 例

症例 1

患者：18歳、男性

主訴：右眼の眼痛、眼脂

既往歴：幼少時よりアトピー性皮膚炎、気管支喘息にて近医にて治療を受けていた。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1984年、13歳時より近医にて春季カタルの診断で、クロモグリク酸ナトリウム点眼、デキサメタゾン点眼、強力ミノファゲン静注による治療を行われていたが、1989年4月15日に右眼に角膜潰瘍を認めたため、5月1日に当科を紹介され初診した。

初診時所見：視力は右眼=0.1 (0.7p×+2.0D○cyl-4.5D A 180°)、左眼=0.7 (1.2×+1.0D○cyl-1.75D A 150°)であった。両眼に上眼瞼結膜の乳頭増殖

と、右眼角膜のやや耳側上方に直径約4mmのplaqueを認めた。前房、中間透光体、眼底には異常所見を認めなかった。

経過：8月30日に角膜症状が増悪して近医より再度紹介され当科受診した。plaqueは拡大し、右眼角膜中央に表面平滑、約10×10mm、厚さ約0.6mmの不整形のplaqueとなっていた。plaqueの擦過除去を試みたが、硬く一部除去したのみであった(図1A)。右眼の視力は手動弁であった。その後、クロモグリク酸ナトリウム、オフロキサシン、ベタメタゾン点眼、酢酸プレドニゾロン内服にて治療を行ったが、改善傾向なく、9月22日に右眼の上眼瞼結膜の冷凍療法、plaque除去術を施行した。以後、当科外来で経過を観察した。plaqueの除去後の角膜に認めた潰瘍は徐々に改善し、軽い角膜片雲を残して治癒した。視力は右眼=1.0 (1.0×-1.0D)と改善した。

症例 2

患者：12歳、男性

主訴：右眼角膜潰瘍

既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1989年5月より近医にて角膜炎の診断で、抗生剤内服、点眼、ステロイド軟膏点入で治療を行っていたが、難治性のため、7月5日に当科を紹介され初診した。

初診時所見：視力は右眼=0.2 (n.c)、左眼=0.8 (n.c)であった。両眼の上眼瞼結膜の充血と、軽度の乳頭増殖を認めた。右眼角膜中央に潰瘍を認め、潰瘍底に直径約3×3mmの表面平滑で薄いplaqueを認めた。左眼角膜には特記すべき所見はなかった。

経過：8月22日、外来にて右眼のplaqueを除去したが、9月12日には再発を認め、また12月12日の受診時には、その下方にびらんが生じ、その部位にもplaqueを形成していた。視力は右眼=0.2 (0.3×1.0D)、左眼=0.9 (1.2×+1.0D○cyl-1.0D A 160°)であった。経過中、クロモグリク酸ナトリウム、フルオロメトロン、オフロキサシン点眼、酢酸プレドニゾロン内服にて治療を行い、1990年3月13日の受診時には、下方のplaqueは自然脱落していた(図2A)。5月8日に上方のplaqueは除去した。その後、角膜潰瘍は軽快し、plaqueは再発していない。1991年2月26日、右眼角膜に軽度の角膜片雲を残し、視力は右眼=0.2 (0.5×+1.5D○cyl-4.0D A 180°)、左眼=1.2 (n.c)と改善した。

III 病理組織所見

1. 方法

手術的に除去した corneal plaque を病理組織学的に検索した。標本は採取後、ホルマリン固定し半切した。一部は通常のパラフィン包埋し、HE 染色、特殊染色等の顕微鏡観察用に用いた。一部は細切し、4%グルタルで固定した後、1%四酸化オスミウム酸で後固定し、エタノール系列による脱水を行った。ここで透過電顕用の標本は酸化プロピレンに置換した後、エポン包埋し、厚さ1 μ mの切片をトルイジンブルー染色し顕微鏡観察を行った。さらにウルトラミクロームで超薄切片を作製、酢酸ウラニルと硝酸鉛による電子染色を行い、日立 H-700 透過型電子顕微鏡で観察した。

一方、走査電顕用の標本は、酢酸イソamilに置換し、臨界点乾燥を行った後、スパッターコーティングを行い、日立 S-400 走査型電子顕微鏡で観察した。

2. 結果

症例1：1989年9月22日に採取した標本について検索を行った。

HE 染色標本：plaque は厚さ約0.3 mmで、明瞭な層状構造を示していた。その表面は周辺部を除き細胞は認められず、また plaque 内にも細胞は認められなかった(図1C)。plaque の辺縁部では、表面側に単層で扁平な細胞が認められ、裏面に沿ってこの細胞が侵入していた(図1D)。

マッソントリクローム染色：plaque はマッソントリクローム陽性の層と、陰性の層が交互に、そして多

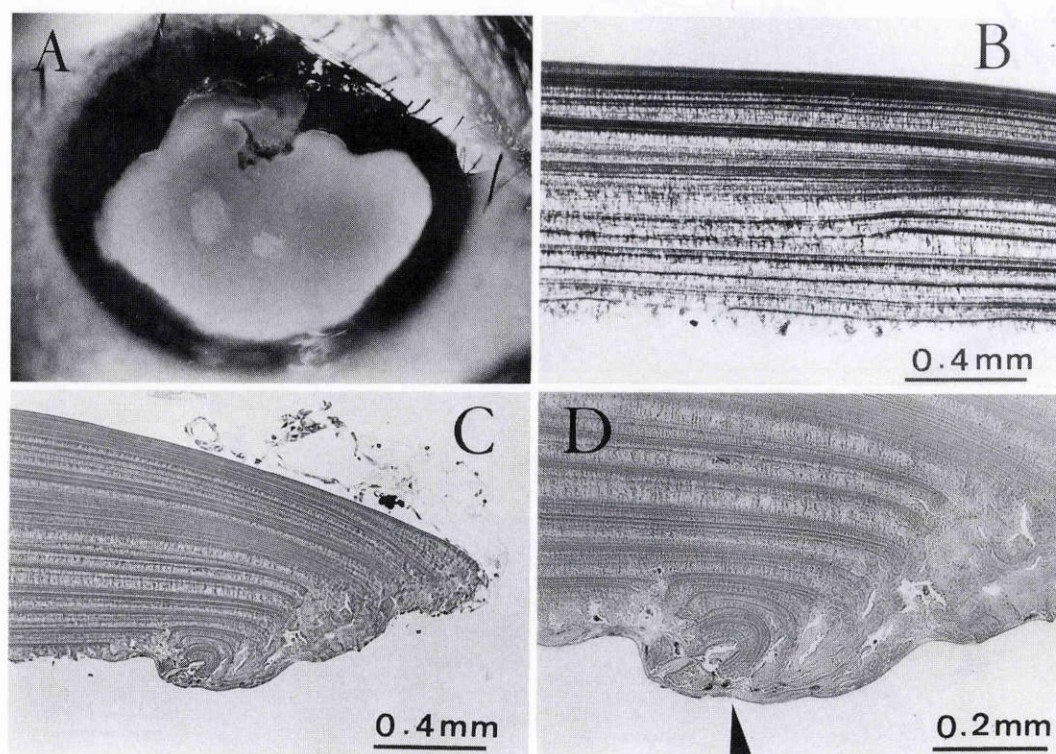


図1 症例1.

A：右眼前眼部、角膜中央に表面平滑、約10×10 mmのほぼ円形の plaque を認める。plaque は瞳孔領を完全に覆っている。上方の plaque が薄くなっているところは擦過除去を試みた部分である。B：(マッソントリクローム染色、×40) plaque 中央部。マッソントリクローム陽性の層と、陰性の層が交互に多数積み重ねられている。表層部では陽性の層が密に存在し、深層部では陰性の層が厚くなっている。C：(HE 染色、×40) plaque 中央部では明瞭な層状構造を示している。plaque 内には細胞はほとんど認めず、表面側に単層で扁平な細胞を認める。D：(HE 染色、×80) plaque 辺縁部の単層で扁平な細胞は、plaque 裏面に沿って侵入している(矢じり)。

数積み重ねられて形成されていた。ただし表層部では陽性の層が密に存在し、深層部では陰性の層が厚くなっていた(図1B)。

走査電顕所見: plaque を表面から観察すると、表面は不整だが、明瞭な層状構造が積み重なって形成されていた(図3)。

透過電顕所見: plaque 表面には細胞は認められず、最表層には fibrin 様の物質の沈着が認められた。plaque 内には電子密度の高い、均一、無構造な層と、電子密度の低い細かい顆粒状の層とが認められ、両者が交互に積み重なって構成されていた。plaque 内には単層膜に覆われた、種々の大きさの構造物が認められ、細かい顆粒で構成された層に著明に存在していた(図

4)。一方、辺縁部に認められた細胞は、著明な interdigitation を持ち、一部に tonofilament も存在していた。これらの細胞にはデスモゾームは認められず、細胞内小器官もほとんど観察されなかった(図5)。

症例2: 1990年5月8日に採取した標本について検索を行った。

トリジンブルー染色: plaque は不規則だが、明かな層状構造を形成していた(図2B)。plaque 辺縁部には、plaque と付着した細胞が認められた。辺縁部に認めた細胞は核の染色性から二種類の細胞が認められた(図2C)。また裏面の辺縁部に近い plaque の断裂した部分にも、同様の細胞が侵入しているのが観察された(図2D)。plaque 内部には細胞成分は認められなかつ

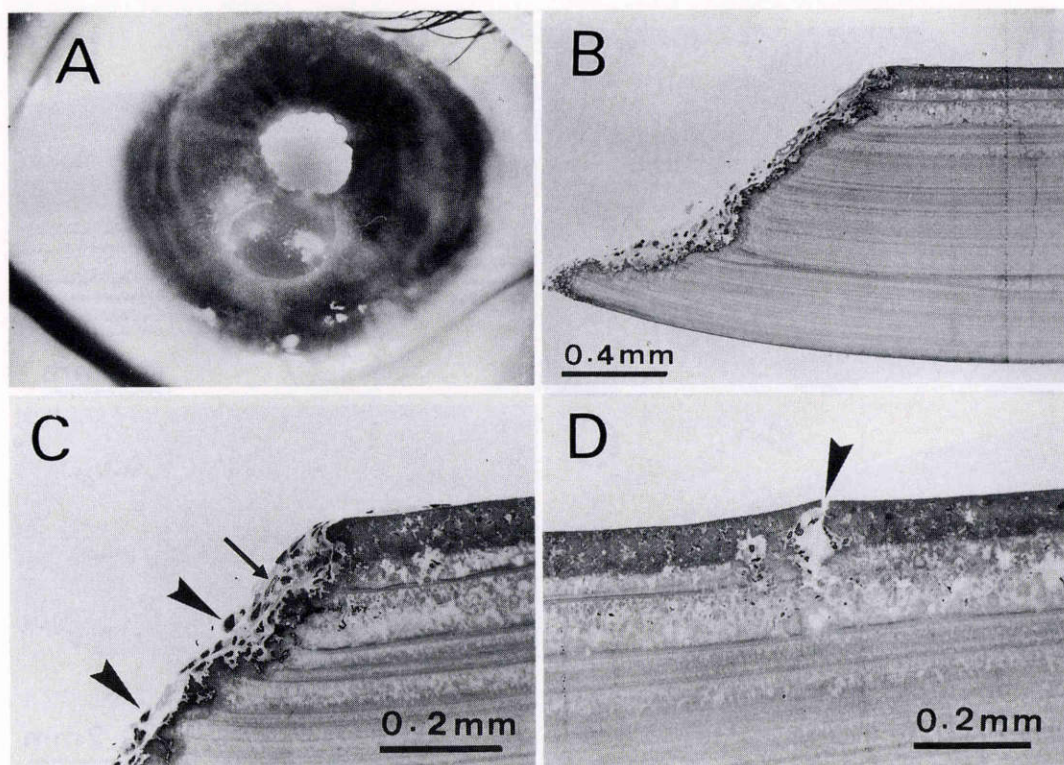


図2 症例2.

A: 右眼前眼部、角膜中央部に表面平滑、直径約3×3cmの円形のPlaqueを認め、下方に plaque が自然脱落した後の角膜潰瘍を認める。角膜潰瘍の周囲には点状表層角膜炎を認める。B: (トリジンブルー染色、×30)下方が plaque 表層を示す。plaque は不規則だが明かな層状構造を形成している。plaque 内部には細胞は認めない。辺縁部のみ細胞を認める。C: (トリジンブルー染色、×80)plaque 辺縁部では、plaque に侵入している細胞が認められる。これらの細胞は核の染色性から2種類の細胞が認められた(矢じり、矢印)。D: (トリジンブルー染色、×80) plaque 裏面の断裂部分に細胞の侵入を認める(矢じり)。

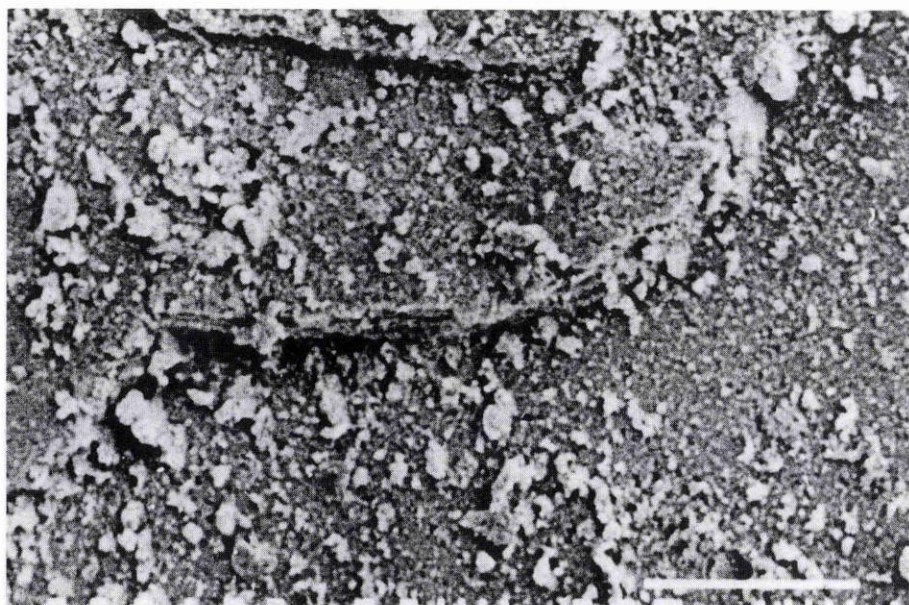


図 3 症例 1 の走査電顕写真。

plaque を表面から観察すると、表面は不整だが、明瞭な層状構造を示している。バーの長さは 4 nm. ($\times 75,000,000$)

た。

透過電顕所見：plaque の層状所見は症例 2 とほぼ同様であり、最表層には fibrin 様の物質が沈着し、電子密度の高い均質、無構造の層と、電子密度の低い細かい顆粒状の層とで構成されていた(図 4)。但し、辺縁部では電子密度の高い均質、無構造な層が露出しており、表面は不整であった。この部には多核で、電子密度の高い顆粒を多数持った細胞が接着、侵入していた。これらの細胞は顆粒内に杆状の elector dense core を持っていた(図 5)。また interdigitation を持つ扁平な細胞もわずかに認められた。裏面には細胞認められなかった。

IV 考 按

春季カタルにおける重篤な角膜病変の出現は、病態の重症化を示す所見といわれている³⁾。この際には、様々な所見が見られるが^{1)3)6)~8)}、中に微細な上皮点状びらんが融合し、大きな上皮欠損となり、さらに潰瘍を形成する例がある。そしてこれが持続した場合には、潰瘍底に白苔沈着物が生じ、corneal plaque と呼ばれる病変を形成する²⁾。このような潰瘍は春季カタルが消炎しない限り容易には治癒しない。

このような症例のうち、特に板状の corneal plaque を生じた場合には、積極的に除去するか、自然脱落を待つべきかという治療上の問題点があり、意見が分かれている。自然脱落を待つという意見は、plaque の強い時期は、つまり春季カタルの病状の活動性が高く、人工的剥離によっても再発し易いこと、さらに自然脱落は上皮の修復機能が回復してきたために起こり、従ってその後の組織修復が円滑に行われるだろうとの考え方¹²⁾によっている。一方、人工的剥離を行うべきとの意見は、plaque そのものが角膜上皮の修復を阻害しているのではないかとし、治療を促進するためにも人工的剥離を行うべきとの考え方⁹⁾¹¹⁾によっている。今回の 2 例一部自然脱落したが、患者の希望もあり、いずれも人工的に剥離した。症例 2 で再発を認めたが、軽い混濁を残して最終的には治癒した。自然脱落でもしばしば実質に軽度の混濁を残し、瘢痕収縮のため乱視が増強することが指摘されており³⁾、従って、何れを選択しても、最終的な予後の点ではあまり差はないと考えてよい。plaque を人工的に剥離しても再発する例では、基本的に春季カタルの病像が改善していないため、治療の上でこの点を十分考慮するべきであろう。

Corneal plaque の形成機序に関して、Rice ら⁹⁾は持

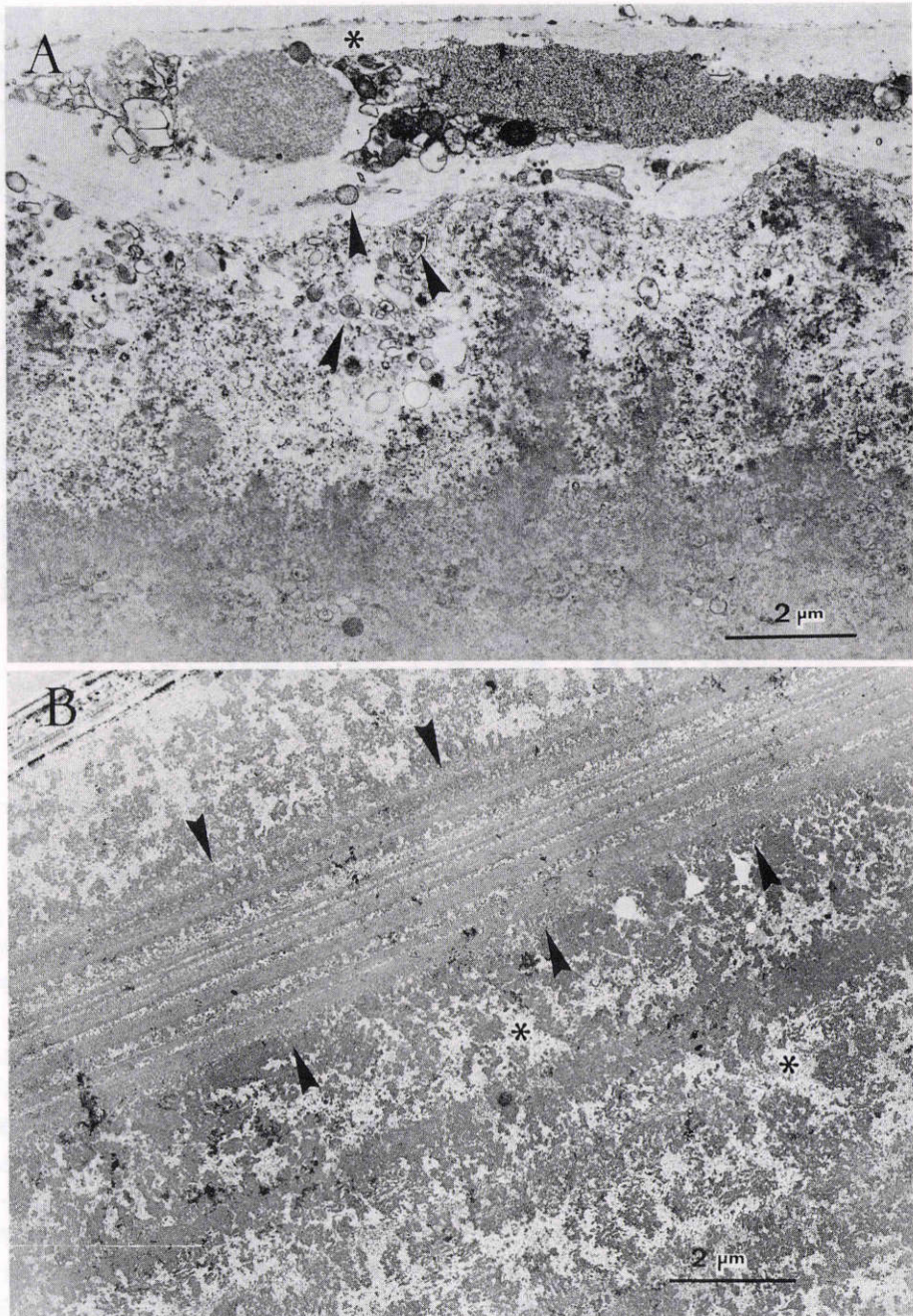


図4 Plaque 中央部の透過電顕写真。

A: 症例1の plaque 表層部 ($\times 10,000$)。plaque 表層部には fibrin 様物質が沈着している(*)。細かい顆粒で構成された層には単層膜に覆われた種々の大きさの構造物が認められる(矢じり)。B: 症例2の plaque 内部 ($\times 10,000$)。plaque は電子密度の高い均質の層(矢じり)と、電子密度の低い顆粒状の層(*)が交互に積重なって構成されている。各層の厚さはまちまちである。

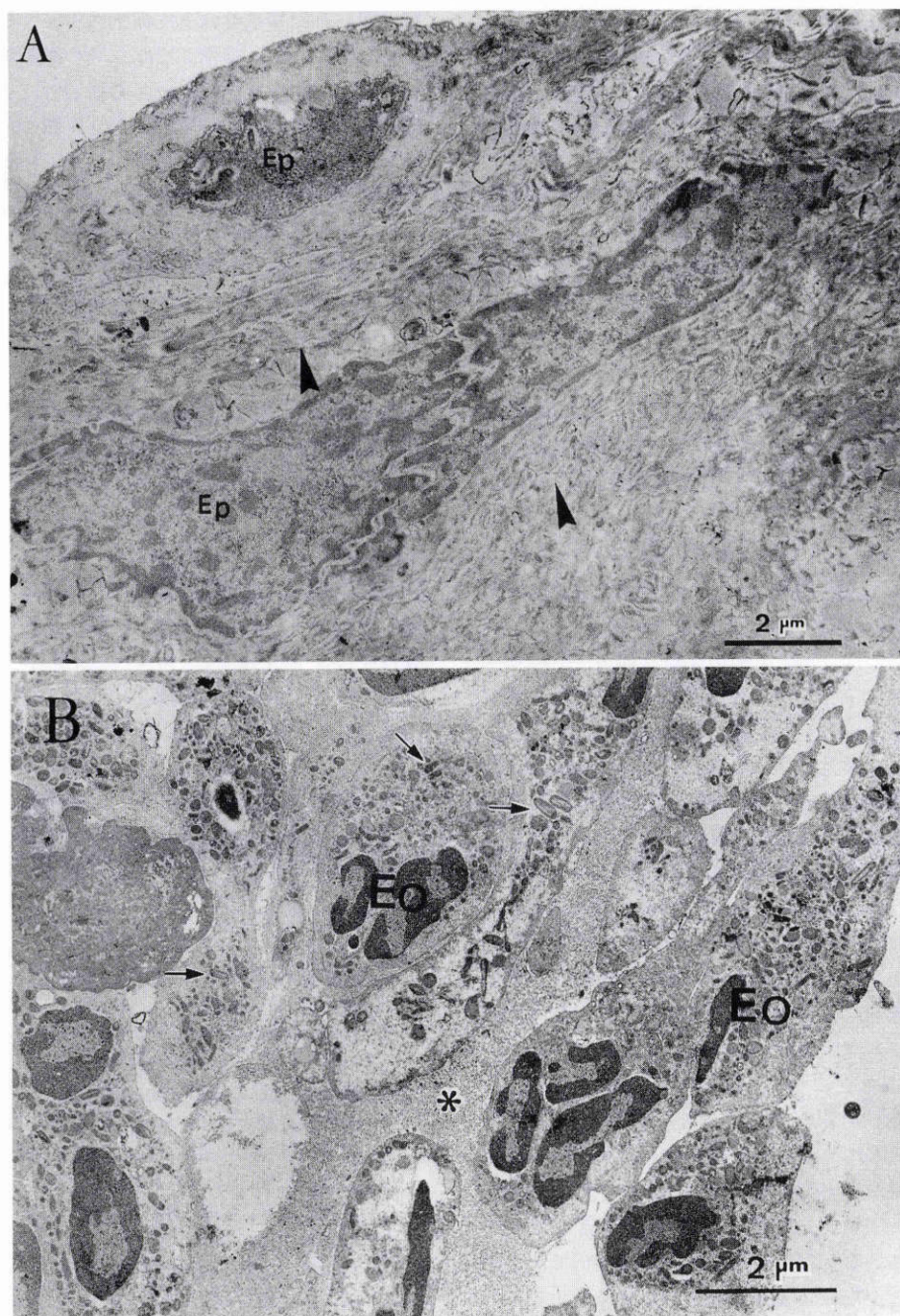


図 5 Plaque 辺縁部の透過電顕写真.

A: 症例 1 の plaque 辺縁部 ($\times 9,000$). plaque の辺縁部に認められた細胞は著明な interdigitation を持ち(矢じり), 一部に tonofilament も存在している. この細胞は変性した角膜上皮細胞と考えられる (Ep). B: 症例 2 の plaque 辺縁部 ($\times 10,000$). plaque 辺縁部に認められた細胞には多核の細胞が存在し, 電子密度の高い顆粒を多数持っている. このらの顆粒内に杵状の electron dense core (矢印) を持っており, 好酸球と考えられる (Eo). これらの細胞間には fibrin とされる物質が存在している (*).

続した潰瘍底に変性した上皮とムチンが沈着して形成されると述べている。しかし、しばしば見られる薄い白苔状の plaque と、我々が経験したような厚い、板状の plaque は、単に程度の差によるのか、それとも何らかの別な機序が働いているのかについては、まだ明らかにされていなかった。わずかであるが今回の症例のような厚い、板状の plaque の病理組織所見について検索した報告があり、その形成機序に関していくつかの意見が挙げられている。まず Rahi¹⁰⁾は春季カタルに角膜炎や角膜潰瘍を合併すると、急性増悪期に形成された免疫グロブリン、補体、血清蛋白を含む涙液が濃縮されて Bowman 層直上に沈着し plaque を形成し、こうしたエピソードを繰り返して層状の plaque が形成されると述べている。また角膜上皮は plaque と角膜実質の間に侵入してくるとも述べている。一方、種本¹²⁾の報告では Bowman 膜の断裂と実質層の dislocation により、亀裂部より正常角膜上皮が侵入し孤立した plaque が形成されるとしている。

我々の症例では2例とも明かな層状構造、それも症例1のマッソントリクローム染色では、hyaline 様物質の層と、それ以外の層が繰り返して堆積した所見を示していた。この所見は何らかの、おそらく増悪期と軽快期と言えるエピソードが、繰り返して起こることによって生ずるという Rahi¹⁰⁾の意見¹⁰⁾を支持している。細胞成分に関しては、症例1の板状 plaque の辺縁部に認められた細胞は、著明な interdigitation と tonofilament の存在から角膜上皮由来の細胞と考えられた。しかしこれらは desmosome や細胞内小器官がほとんど無く、明らかに病的な細胞であった。これまでの報告でも角膜上皮の関与は考えられているが、具体的な役割などについては明かにされていない。Rahi¹⁰⁾、種本¹²⁾の報告でも何れも上皮が plaque と実質の間へ侵入してくることが指摘されており、今回の所見も同様の所見と考えられた。一般に上皮が plaque と実質の間に侵入し、板状の plaque が脱落して治癒するとされている。重篤な春季カタルの症例では、経過中に正常な上皮による修復機序がうまく働かない時期があり、このような時期に plaque が形成される可能性が考えられる。また plaque の成分として変性した上皮とムチンが考えられている⁶⁾が、今回は表層部には、明らかに変性した上皮の成分は確認できなかった。ただし plaque 内の単層膜で覆われた構造物は、細胞が変性・崩壊した所見の可能性もある。症例1では組織内に認められた細胞は角膜上皮のみであり、単層

膜で覆われた構造物は上皮細胞に由来する可能性も考えられた。一方、症例2では二種の細胞が混在しており、一つは同様に上皮由来と考えられ、もう一つは細胞内顆粒に electron-dense core を持つ多核の細胞であることから、好酸球と考えられた。好酸球は一部、plaque 裏面にある亀裂部にも侵入していた。Rahi¹⁰⁾は角膜実質表層にリンパ球や時には形質細胞や好酸球の浸潤がみられると報告している。春季カタルでは好酸球の涙液中への出現は特徴的で⁵⁾、また電顕像から考えこれらの細胞は単なる付着ではなく、明らかに plaque 内へ侵入した所見である。また様々な原因で角膜潰瘍は生ずるが、このような板状の corneal plaque は春季カタルにしか認められないことから、従って何らかのアレルギー性の因子が plaque の形成に重要に関わっている可能性が高い。ここで認められた好酸球はその一つの所見かもしれない。

今回の症例から病的な角膜上皮細胞の存在と、好酸球の存在が明らかとなった。角膜上皮細胞は角膜の修復機序により出現してくるものと思われるが、修復がうまくゆかない場合には細胞の崩壊が起こり、その細胞成分が plaque の形成に関与している可能性も考えられた。また好酸球も plaque の形成に関与していると考えられた。plaque の形成には病状の変化によって、例えばアレルギー性の炎症症状の強い時期と弱い時期の繰り返しによってその層状構造が形成されるものと考えられた。

文 献

- 1) 伊藤景子, 内田幸男: 最近の春季カタルの傾向. 眼臨 81: 1—5, 1987.
- 2) Duke-Elder S, Leigh AG: System of Ophthalmology, Vol 18, Disease of the Outer Eye. CV Mosby, St. Louis, 475—493, 1965.
- 3) 湯浅武之助, 中川やよい, 多田 玲: 春季カタル. 田中直彦(編): 眼科 Mook 33 結膜疾患. 金原出版, 東京, 64—84, 1987.
- 4) 湯浅武之助, 多田 玲, 下村嘉一, 中川やよい, 三村康男: 春季カタルにおける乳頭増殖と角膜病変の関係. 眼紀 31: 33—36, 1980.
- 5) 湯浅武之助, 多田 玲, 下村嘉一, 中川やよい, 三村康男: 春季カタルの重症化に関する因子. 日眼会誌 83: 2201—2204, 1979.
- 6) 中川やよい, 中村芳子, 曲直部恵造, 多田 玲, 湯浅武之助, 三村康男: 春季カタルの角膜病変. 臨眼 35: 761—766, 1981.
- 7) 湯浅武之助, 中川やよい, 多田 玲: 春季カタル. 松田英彦(編): 眼科 Mook 24 眼疾患と免疫. 金原出版, 東京, 107—122, 1985.

- 8) 盧 慈愛: 春季カタルに於ける角膜症状の総合的研究. 臨眼 14: 1426—1444, 1960.
 - 9) Rice NSC, Easty D, Garner A, Jones BR, Tripathi R: Vernal keratoconjunctivitis and its management. Trans Ophthalmol Soc UK 91: 483, 1971.
 - 10) Rahi AHS, Buckly RJ, Grierson I: Pathology of corneal plaque in vernal keratoconjunctivitis. Advances in Immunology and Immunopathology of The Eye. Year Book Medical Publishers, Cicago, 91—94, 1985.
 - 11) Dhermy P, Pouliquen Y, Foels MO, Savoldelli M: La plaque vernale, complication de la conjonctivite dite "printaniere". J Fr Ophthalmologie 8: 711—719, 1985.
 - 12) 種本康之, 清水敬一郎: 希有なら経過を示した春季カタルの Corneal Plaque の1例, 眼臨 79: 421—424, 1985.
-