

局所切除術を施行し得た毛様体多形性腺癌

後藤 浩, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

毛様体に生じた腫瘍を局所切除し、組織学的に無色素上皮由来の多形性腺癌と診断された1例を経験したので報告した。症例は57歳の男性で、腫瘍は眼科検診にて偶然発見された。臨床的に悪性腫瘍の可能性も否定できず、腫瘍の局所切除術を行った。腫瘍は毛様体皺襞部の後極側から生じており、その大きさは $5.5 \times 6.0 \times 7.5$ mmであった。組織学的には毛様体上皮から連なる、異形性を伴う腫瘍細胞が管状、腺状の構造を呈していた。メラニン色素は腫瘍のごく一部を除いてみられなかった。腫瘍組織の間質はアルシアンブルーに染まり、免疫組織化学染色の結果、腫瘍細胞はepithelial membrane antigen (EMA) 陽性、ビメンチン陽性、S-100蛋白陰性、carcinoembryonic antigen (CEA) 陰性であった。電子顕微鏡では細胞間に接着装置が、また腺腔の自由縁と思われる細胞間の間隙には微絨毛が観察された。本症例では局所切除後も重篤な合併症をきたさず、良好な視機能が維持されている。(日眼会誌 97: 888—895, 1993)

キーワード: 毛様体腫瘍, 局所切除術, 多形性腺癌, 病理組織学, 免疫組織化学

A Case of Pleomorphic Adenocarcinoma of the Ciliary Body

Hiroshi Goto and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

We performed local resection of a ciliary body tumor, which was diagnosed as pleomorphic adenocarcinoma arising from nonpigmented epithelium of the ciliary body. The patient was a 57-year-old male, and the tumor was found incidentally at an ophthalmologic examination. Since the possibility of malignant tumor could not be ruled out, local resection of the tumor was performed. The tumor developed from the pars plicata and the size was $5.5 \times 6.0 \times 7.5$ mm. Histologically, the tumor cells displayed heteromorphism and revealed tubular and glandular structures which continued to the ciliary body epithelium. Melanin pigment was not observed, except in one small area of the tumor. The interstitium of the tumor tissue was stained with alcian blue, and an immunohistochemical study showed that tumor cells were positive for epithelial membrane antigen (EMA) and vimentin, but negative for S-100 protein and carcinoembryonic antigen (CEA). Electron microscopy revealed desmosomes between cells, and microvilli were observed at the margin of the glandular cavity structure. In this case, no severe complications occurred even after local resection and good visual function was maintained. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 888—895, 1993)

Key words: Ciliary body tumor, Local resection, Pleomorphic adenocarcinoma, Histopathology, Immunohistochemistry

別刷請求先: 160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 後藤 浩

(平成4年8月31日受付, 平成5年2月9日受理)

Reprint requests to: Hiroshi Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College.

6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, 160, Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form February 9, 1993)

I 緒 言

毛様体腫瘍は、視機能に何ら影響を及ぼさない小さな嚢胞性変化を含めれば、決して稀なものではないが¹⁾²⁾、治療を要するほどの大きな充実性腫瘍を経験することは非常に少ない。そしてその診断、治療には未だに多くの問題点も残されている。

今回我々は、毛様体に生じた比較的大きな腫瘍に対して局所切除術を行い、組織学的に毛様体無色素上皮由来の多形性腺癌と診断された1例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：57歳、男性。

主訴：左眼内腫瘍精査。

現病歴：平成3年4月、眼科検診にて異常を指摘されたため近医を受診し、左眼の眼内腫瘍と診断され、精査加療目的にて当院眼科を紹介され、入院となった。自覚症状は特になかった。

既往歴：左眼は小児期から高度近視に伴う弱視の可能性を指摘されていた。20歳の頃、野球ボールによる左眼眼球打撲の既往がある。昭和57年、左眼白内障に対し近医にて水晶体囊外摘出術を受けているが、約1か月で通院を中止している。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時検査所見：視力は右眼0.04(0.9×9.0D○cyl-1.0D Ax 90°)、左眼30 cm/指数弁(0.05×9.0D)、眼圧は右眼17 mmHg、左眼16 mmHgであった。前眼部には両眼とも異常なく、左眼には結膜や上強膜血管の拡張、蛇行などはみられなかった。中間透光体は右眼には軽度白内障があり、左眼は無水晶体眼の状態の後発白内障を伴っていた。硝子体は清明であった。左眼虹彩に異常なく、瞳孔は正円であったが、虹彩後方の4時から8時方向にかけて、表面の比較的平滑な、血管にやや富んだ茶褐色のドーム状の腫瘍が観察された(図1)。隅角は広く、新生血管などは存在しなかった。眼底は両眼とも豹紋状を呈している他に特記すべき所見はなかった。左眼の腫瘍後極側の観察は困難であった。蛍光眼底撮影では腫瘍表面の異常血管が造影され、部分的に点状、斑状の過蛍光を示した。超音波検査にて、毛様体部に充実性腫瘍を思わせるエコー像がみられ(図2)、CT スキャンでは増強効果を有する腫瘍像が(図3)、T1強調MRIでは比較的均一でhigh intensity な像が得られた(図4)。同部はT2強

調およびプロトン密度画像でも外眼筋よりも高いintensityを呈していた。⁶⁷Ga シンチグラフィーでは眼局所、全身ともに異常な取り込み像はみられなかった。

末梢血液像、生化学的検査および各種腫瘍マーカーを含む血清学的検査に異常はなく、頭部、胸部X線などにも異常所見はみられなかった。リンパ節の腫脹などはみられなかった。

治療および経過：以上の臨床所見ならびに検査所見から、本症を毛様体原発性腫瘍と診断した。本症例の場合、悪性腫瘍、殊に悪性黒色腫の可能性も完全には否定できず、眼球摘出術も考慮されたが、腫瘍の大きさ、性状、全身検査所見および患者の要望によって、局所切除術を行うこととし、平成3年5月8日、全身麻酔下に摘出術を施行した。術式は以下の通りである(図5)。まず球結膜を切開剝離し、トランスイルミネーションにて腫瘍の大きさを確認した。円蓋部基底の7 mm×10 mmの台形強膜半層弁を、腫瘍の浸潤がないことを確認しながら可能な限り厚く、4時から8時方向にかけて作成した。適当な形に調整したやや大きめのFlieringa ringを強膜弁周囲に縫着した後、強膜床辺縁の切開予定部にジアテルミー凝固を行った。その後、輪部を全層切開して前房に達し、子午線方向に切開を加え、さらに輪部から6.5 mmの所で輪部に平行な切開を行うことによって、腫瘍とともに虹彩、毛様体および周辺部網脈絡膜の一部を一括して切除した。創縁の網膜に対してアルゴンレーザー光凝固を行った後、open-sky vitrectomyを行った。術中迅速病理診断で摘出塊の辺縁部、特に後極側に腫瘍細胞の浸潤がないことを確認した後、強膜弁を9-0 ナイロンで縫合した。創縁を中心に冷凍凝固を行い、対側の毛様体扁平部からSF-6を硝子体腔に注入した。ガスの漏出がないことを確認してから結膜を縫合して手術を終了した。術後数日間は腹臥位とした。

術翌日から硝子体出血のために眼内の観察は不可能となったが、次第に吸収していき、術後1か月頃には眼底の透見が可能になった。その後再出血はなく、網膜剝離もきたさず、腫瘍の再発もみられていない(図6)。眼圧も10 mmHg前後に維持され、左眼視力は矯正にて0.5まで回復している。現在は虹彩切除に伴う羞明感の緩和のために、虹彩紋理付きソフトコンタクトレンズを装用して満足の結果が得られている(図7)。

病理組織学的所見：腫瘍は毛様体皺襞部の後極側か

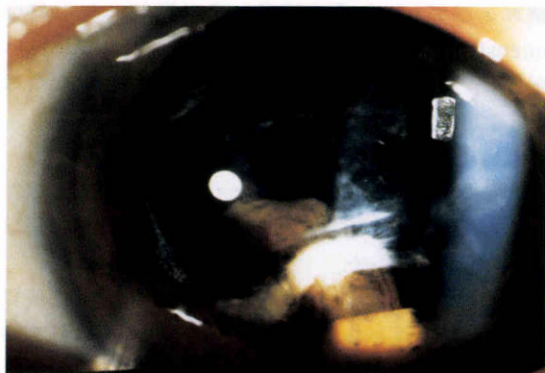


図1 初診時前眼部写真。

虹彩後方に表面の平滑な茶褐色の腫瘍がみられる。

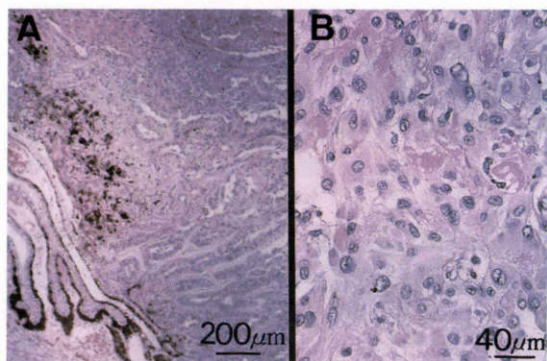


図9 摘出腫瘍組織の光顕像。

A: 腫瘍は毛様体皺襞部の後極側にみられ、腺状、管状の構造を呈している (HE 染色)。B: 個々の細胞は胞体に富み、その大きさ、形は核と同様、様々であるが、核分裂像は認められない (HE 染色)。

ら硝子体側に突出するように存在し、その大きさは $5.5 \times 6.0 \times 7.5$ mm であった (図8)。ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色標本の光学顕微鏡検索では、腫瘍組織は毛様体上皮から連なって、腺状、管状の構造を呈していた。色素を含んだ細胞は腫瘍の前面、すなわち後房側に限って帯状に認められた。腫瘍内には線維性血管組織とともに、至る所に肥厚した基底膜様構造が観察された。個々の細胞は胞体に富み、その大きさ、形は核と同様、様々であったが、核分裂像はみられなかった (図9)。免疫組織化学染色を含めた特殊染色の結果を図10に示した。腫瘍細胞の間質はアルシアンブルーに染まり、基底膜様の部分は PAS 染色に陽性であった。Epithelial membrane antigen (EMA) はわずかながらびまん性に陽性で、ビメンチンは腫瘍

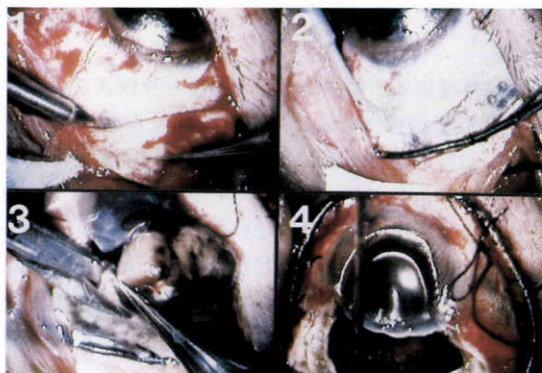


図5 局所切除術の概要。

1: 円蓋部基底にて強膜半層弁を作成。2: 周辺部にジアテルミー凝固。3: 輪部および強膜を切開して、腫瘍を摘出。4: 切除部断端網膜に、眼内レーザー凝固、この後 open-sky vitrectomy を施行し、創を閉じてからガスを注入して手術を終了。

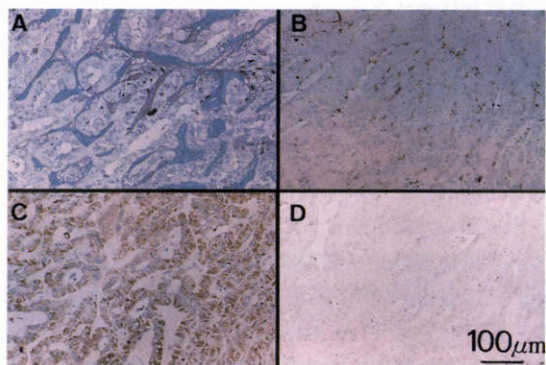


図10 摘出腫瘍組織の光顕像 (特殊染色)。

A: 腫瘍細胞の間質はアルシアンブルーに染色される。また PAS 染色陽性の帯状の構造が随所にみられる (PAS-アルシアンブルー染色)。B: EMA はわずかながらびまん性に陽性 (酵素抗体染色)。C: ビメンチンは腫瘍のほぼ全域にわたって強陽性 (酵素抗体染色)。D: S-100 蛋白は陰性 (酵素抗体染色)。

のほぼ全域にわたって強陽性であった。S-100 蛋白は腫瘍前方の色素を有する部分では陽性であったが、他の部位では陰性であった。Carcinoembryonic antigen (CEA) は陰性であった。

ホルマリン固定摘出組織の一部に対して行った電子顕微鏡による検索の結果、腫瘍細胞間には不完全ながら接着装置がみられ、細胞間指状陥入構造が随所に認められた (図11)。すなわち、この腫瘍は上皮細胞由来

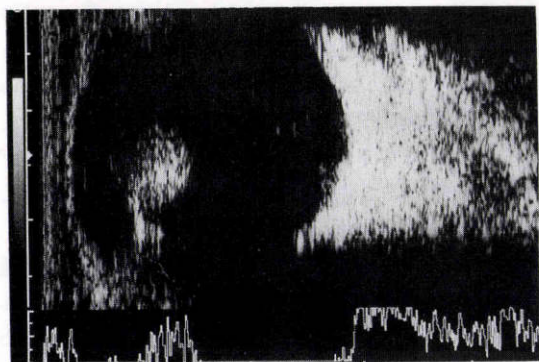


図 2 超音波断層検査.

毛様体部に充実性腫瘍を思わせるエコー反射が認められる.

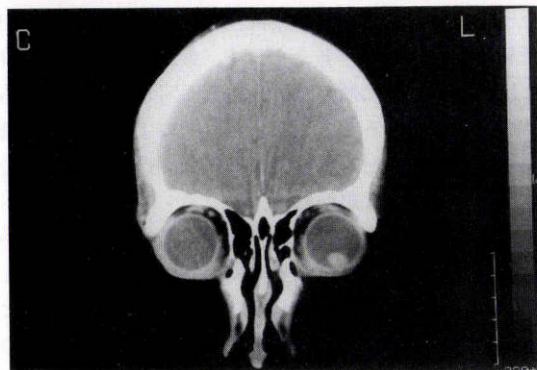


図 3 冠状断 CT.

左眼に増強効果を有する円形の腫瘍陰影がみられる.

であることが示唆された. また, 腺腔の自由縁と思われる細胞間の間隙には微絨毛と思われる構造も観察された(図 12). 胞体内には中間径フィラメントが多数みられる部分があり, メラノソームは観察されなかった. 全体に細胞内小器官の発達は乏しかった. 以上から, 本症は毛様体上皮より発生した, 悪性度の低い毛様体多形性腺癌 (pleomorphic adenocarcinoma) と診断された.

III 考 按

我が国には欧米諸国と異なって, ぶどう膜メラノサイト由来の悪性黒色腫の頻度が低いこともあり, 毛様体腫瘍の報告例は極めて少ない^{3)~5)}. 毛様体腫瘍の中では最も頻度の高いものとして知られる, pseudoadenomatous hyperplasia, いわゆる Fuchs' adenoma は, 欧米では剖検時にしばしば発見され, 高齢者の 20%⁶⁾から 31%にみられたとの報告もある⁷⁾

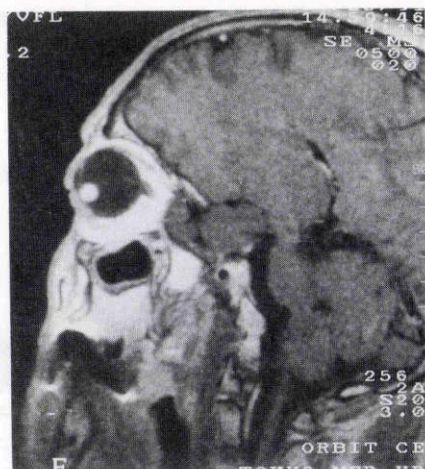


図 4 T1 強調 MRI 所見.

左眼に high intensity な円形の腫瘍陰影がみられる.

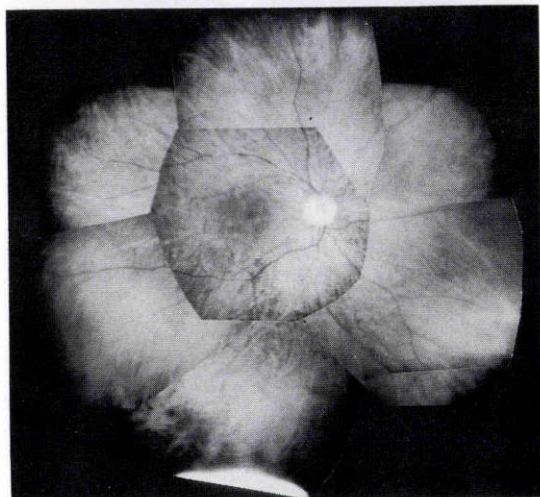


図 6 術後眼底写真.

網膜剥離などはみられない. 下方に露出した強膜がみられる.

が, 我が国では眼球を含めた剖検そのものの機会があまり多くないため, その頻度などについては不明である. もともと毛様体は, その解剖学的特性のために, 日常の眼科臨床検査のみでは病変の初期像や軽症例が見落とされがちである. 仮に腫瘍の存在が明らかとなったとしても, 各種画像診断や放射性物質を用いた検査方法によってその性状, 組織像まで推定することには限界がある²⁾⁸⁾. したがって, 鑑別診断上最も重要である悪性黒色腫を含めた確実な術前診断は, 非常に

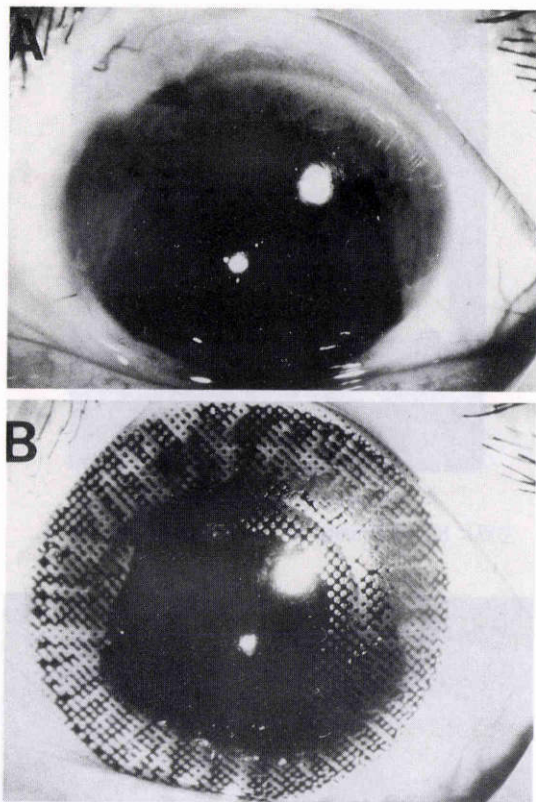


図7 術前後眼部写真。
虹彩の欠損に伴う羞明感に対し、虹彩紋理付きソフト
コンタクトレンズを装用している（下）。

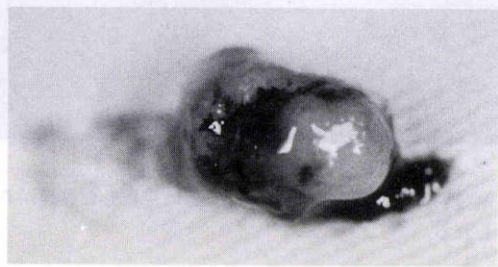


図8 摘出された腫瘍。
大きさは5.5×6.0×7.5 mm.

困難と言わざるを得ない。過去に報告されている毛様体腫瘍の多くは、“悪性黒色腫の疑い”のもとに局所切除もしくは眼球摘出術が行われているのが実情である^{9)~12)}。

今回我々が経験した症例は、眼科受診時には既に腫瘍がかなり大きくなっており、瞳孔は散瞳剤に良く反応し、さらに無水晶体眼であったために、腫瘍を直接、

十分観察することができた。それにも拘らず、やはり臨床的には悪性黒色腫を否定するのは困難であった。しいて挙げれば、ぶどう膜悪性腫瘍の際にしばしばみられる限局性の上強膜血管の拡張が認められなかった点や、MRIでT1強調のみならず、T2強調およびプロトン密度画像でも腫瘍部分がhigh intensityを呈した点などは、典型的毛様体悪性黒色腫との相違点として注目すべき所見と考えられた。ぶどう膜悪性黒色腫のMRI所見の特徴であるT2強調像でのlow intensityは、メラニンの常磁性効果によるT2短縮のためと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。

本症例では病理組織所見でも明らかのように、腫瘍前方にメラニン色素が豊富に存在したために、検眼鏡的には茶褐色の腫瘍として観察されたが、実際は大部分が色素を有しておらず、その結果このようなMRI所見になったものと考えられる。最終的な診断は術後の病理組織検査に頼らざるを得なかったが、今後さらに症例数が増えることによって、このように比較的稀な腫瘍性病変に対してもより確実な画像診断が期待できるようになると思われる。

毛様体の後天性悪性腫瘍の病理組織学的分類については、未だに統一されたものはないようである。表1はCroxattoとZimmerman (Spencerへの私信)によって1981年に提唱された分類である¹⁾。我々はこの症例を毛様体無色素上皮から生じた、悪性度の低い多形性腺癌と診断したが、色素上皮由来の腺腫と腺癌の鑑別は必ずしも容易ではない¹⁵⁾。本症例は、組織学的には川島ら¹¹⁾が報告した良性上皮腫や、Dryjaら¹⁵⁾の色素上皮由来の腺癌に酷似しているが、Dryjaらは腫瘍細胞の周囲組織への浸潤や核分裂像がなくとも、細胞の異形性、多形性の存在をもって腺癌と診断している。いずれにしても、これらの症例はどれも悪性度という点ではあまり高くないと言えよう。

毛様体腺腫もしくは腺癌に対して行われた免疫組織化学染色の報告は少ない。Grossniklausら¹⁶⁾は、腫瘍が眼外にまで浸潤し、眼窩内容除去を施行した無色素上皮由来の多形性腺癌の症例で、ビメンチンが腫瘍細胞の80~90%に、S-100蛋白ならびにEMAが5%に陽性であったと報告しているが、今回我々の症例でもほぼ同様の結果が得られた。その他にもGrossniklausらの症例では、neuron specific enolase (NSE)はごくわずかに染まり、ケラチン、glial fibrillary acidic protein (GFAP)は陰性であったと述べている。中間径フィラメントのうち、間葉系細胞に幅広く局在する

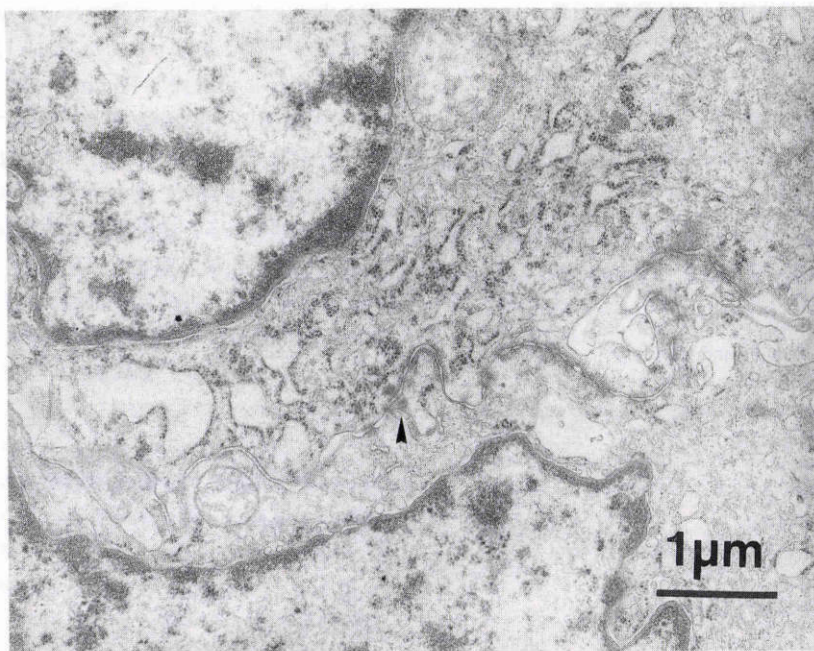


図 11 摘出腫瘍組織の電顕像.

腫瘍細胞間には不完全ながら接着装置（矢頭）が観察される。写真では比較的多くの粗面小胞体がみられるが、全体に細胞内小器官は乏しい。

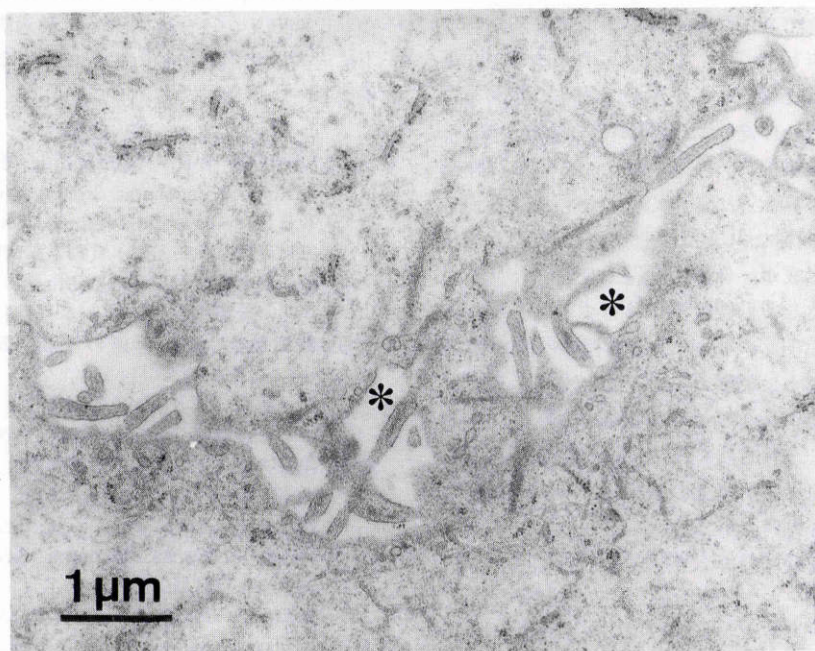


図 12 摘出腫瘍組織の電像.

腫瘍細胞間の間隙（*）には微絨毛が観察される。

表1 毛様体神経上皮性腫瘍の分類

I. Congenital
A. Glioneuroma
B. Medulloepithelioma
C. Teratoid medulloepithelioma
II. Acquired
A. Nonpigmented
1. Benign
a. Pseudoadenomatous hyperplasia
b. Adenoma
2. Malignant
a. Glandular and papillary
b. Pleomorphic, low-grade
c. Pleomorphic with hyaline stroma
d. Anaplastic
B. Pigmented
1. Benign
a. Adenoma
b. Vacuolated adenoma
2. Malignant
a. Adenocarcinoma
C. Mixed
1. Benign
2. Malignant

(文献1)より引用)

ことが知られているビメンチンは、正常毛様体上皮でも観察されることが報告されているが¹⁷⁾、Liebら¹⁸⁾はビメンチンが陰性であった毛様体色素上皮由来の嚢状腺腫の1例を報告している。彼らの症例ではS-100蛋白も陽性であったと報告しているが、我々の症例を含めたこれらの染色性の違いは、腫瘍が色素上皮由来か、あるいは無色素上皮由来かの違いによって、また腫瘍の分化の程度の差異などに基づくものと思われる。

本腫瘍の発生機序については不明であるが、毛様体上皮の反応性過形成が、外傷の既往や長期にわたる炎症によって未分化な多形性腺癌に移行することがあるという¹⁾。本症例ではボールによる打撲や内眼手術の既往があり、これらを契機として、もともと存在した何らかの良性病変からこのような腫瘍に進展した可能性も考えられる。今後さらに免疫組織化学をはじめとする詳細な病理組織学的研究の蓄積により、本腫瘍の発生機序の解明が期待される。

虹彩、毛様体を含めたぶどう膜腫瘍、特に悪性黒色腫に対する治療法として、欧米では1970年代から盛んに局所切除術が行われてきた¹⁹⁾²⁰⁾。局所切除術は視機能の温存のみならず、確実な病理組織診断が期待できるため、慎重な適応の選択のもとに行えば²¹⁾、非常に有

用な術式と考えられ、本邦においても数例の報告がみられるが³⁾²²⁾²⁶⁾、未だ一般的な方法とはいえない。今回我々が施行した術式はPeymanら²⁰⁾の方法に準じているが、腫瘍周辺部網膜の観察が困難であったために、あえて術前に網膜光凝固を行っていない点、open-skyの状態での硝子体切除を済ませている点、などが相違点として挙げられる。結果的にはこれらに起因したと思われる術中、術後の重篤な併発症は生じなかったものの、術後早期に比較的大量の硝子体出血をきたし、しばらくの間眼底や腫瘍摘出部の状態を直接観察できなかったことは、万が一網膜剥離が生じていた場合にその対応が遅れ、本術式の成功率を低下させる要因になると考えられた。Shieldsら²⁷⁾はぶどう膜腫瘍の切除に関し、腫瘍に接して存在する網膜をスパーテルなどで剥離して温存し、硝子体も切除しない、いわゆるpartial lamellar sclero-uvectomyを推奨している。この方法は硝子体出血を起こしにくく、牽引性網膜剥離の危険性も低いという利点があるものの、腫瘍細胞が網膜へ浸潤している場合や、硝子体中への播種の可能性がある場合には極めて危険な術式と思われる。いずれの方法においても腫瘍組織の取り残しが疑われる場合には、速やかな眼球摘出術への術式変更や、放射線療法などの後療法が必要であると考えられる。本症例では術後も視機能は良好に保たれ、腫瘍の再発などもみられていないが、今後も十分に経過観察を続けるとともに、局所切除術についてもより安全で確実な術式を検討していきたい。

文 献

- 1) Spencer WH: Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook, 3rd Ed, Vol 2, 1246—1291, WB Saunders, Philadelphia, 1986.
- 2) 石郷岡均, 永田 誠: 虹彩毛様体腫瘍の診断と治療. 箕田健生(編): 眼科 Mook, 19, 眼の腫瘍性疾患, 金原出版, 東京, 147—156, 1983.
- 3) 箕田健生: 虹彩腫瘍の手術. 眼科 21: 1257—1262, 1979.
- 4) 金子明博: 日本における眼部悪性黒色腫の頻度について. 臨眼 33: 941—947, 1970.
- 5) 雨宮次生: 本邦における眼部悪性黒色腫の統計的考察. 眼科 17: 215—221, 1975.
- 6) Iliff WJ, Green WR: The incidence and histology of Fuchs' adenoma. Arch Ophthalmol 88: 249—254, 1972.
- 7) Bateman JB, Foos RY: Coronal adenomas. Arch Ophthalmol 97: 2379—2384, 1979.
- 8) Chang M, Shields JA, Wachtel DL: Adenoma of the pigment epithelium of the

- ciliary body simulating a malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 88: 40—44, 1979.
- 9) 伊東良子, 池間昌陸, 岡山高重: 毛様体腫瘍の1症例. *眼紀* 26: 1227—1231, 1975.
- 10) 百枝 栄, 木村篤仁, 大平明弘, 西村みえ子, 田口尚: 虹彩メラノーマが疑われた良性毛様体上皮腫(Fuchs)の1例. *眼紀* 36: 2172—2175, 1985.
- 11) 川島忠昭, 田島幸男, 佐藤和雄: 毛様体良性上皮腫(腺腫)の1例. *眼臨* 65: 40—43, 1971.
- 12) 遠谷 茂, 近藤武久, 上野一也: 毛様体良性上皮腫の1症例. *眼紀* 33: 416—421, 1982.
- 13) Mafee MF, Peymann GA, Peace JH, Cohen SB, Mitchell MW: Magnetic response imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 94: 341—348, 1987.
- 14) Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, Hershey BL, Eagle R, Haskin ME: Intraocular tumors: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 168: 773—779, 1988.
- 15) Dryja TP, Albert DM, Horns D: Adenocarcinoma arising from the epithelium of the ciliary body. *Ophthalmology* 88: 1290—1292, 1981.
- 16) Grossniklaus HE, Zimmerman LE, Kachmer ML: Pleomorphic adenocarcinoma of the ciliary body. *Ophthalmology* 97: 763—768, 1990.
- 17) Kasper M, Moll R, Stosiek P, Karsten U: Patterns of cytokeratin and vimentin expression in the human eye. *Histochemistry* 89: 369—377, 1988.
- 18) Lieb WE, Shields JA, Eagle RC, Kwa D, Shields CL: Cystic adenoma of the pigmented ciliary epithelium. *Ophthalmology* 97: 1489—1493, 1990.
- 19) Peyman GA, Apple DJ: Local excision of choroidal malignant melanoma. Full-thickness eye wall resection. *Arch Ophthalmol* 92: 216—218, 1974.
- 20) Peyman GA, Raichand M, Schulman J: Diagnosis and therapeutic surgery of the uvea. Part 1: Surgical technique. *Ophthalmic Surg* 17: 822—829, 1986.
- 21) Vail DT: Iridocyclectomy. A review. *Am J Ophthalmol* 71: 161—168, 1971.
- 22) 箕田健生: 眼内腫瘍の手術的治療. *眼臨* 85: 2063—2080, 1991.
- 23) 篠森秀文, 谷藤康寛: Partial iridocyclectomyをおこなった毛様体腫瘍の1例. *眼紀* 29: 1877—1879, 1978.
- 24) 石郷岡均, 池田定嗣, 永田 誠, 小橋陽一郎, 山辺博彦, 深尾隆三: 完全摘出に成功した虹彩毛様体腫瘍の2症例. *臨眼* 35: 1107—1113, 1981.
- 25) 中西祥治, 松浦啓之, 船田雅之, 井東弘子, 松井克明, 足立 啓: 毛様体腫瘍の1例. *眼紀* 39: 2186—2191, 1988.
- 26) 北島秀一, 石原 淳, 窪田俊樹, 戸塚清一, 瀬川雄三: 毛様体腫上皮腫の治療経験. *眼紀* 40: 2022—2028, 1989.
- 27) Shields JA, Shields CL, Shah P, Sivalingam V: Partial lamellar sclero-uvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology* 98: 971—983, 1991.