

剖検例72例におけるマイボーム腺の病理組織学的検討

小幡 博人¹⁾, 堀内 啓¹⁾, 宮田 和典²⁾, 水流 忠彦³⁾, 町並 陸生¹⁾¹⁾東京大学医学部病理学教室, ²⁾東京大学医学部眼科学教室³⁾東京大学医学部附属病院角膜移植部

要 約

ヒトマイボーム腺の病理組織学的変化について観察し, 病的変化の出現頻度と年齢および性との関係について検討した. 対象は, 72例の剖検例から得た3×3mm大に切除した両側の上眼瞼腺板組織である(平均年齢63±12歳, 男性44例, 女性28例). ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本を光学顕微鏡下に詳細に観察し, ①導管の拡張あるいは腺小葉の嚢胞状拡張, ②腺小葉の萎縮, ③肉芽腫性炎症反応の各所見を病理組織学的変化の指標とした. 結果として, 嚢胞状拡張は25例(34.7%), 腺小葉の萎縮は14例(19.4%), 肉芽腫性炎症反応は13例(18.6%)に観察された. これらの所見の

うち, 腺小葉の萎縮は年齢と有意な関係がみられ, 高齢者に多く観察された. 各所見と性別との間に有意な関係はみられなかった. 結論として, 加齢に伴うマイボーム腺の分泌の低下は, 腺小葉の萎縮と関連があると考えられた. また, マイボーム腺機能不全の所見として知られる嚢胞状拡張は, 加齢以外の要因が関与していると考えられた. (日眼会誌 98:765-771, 1994)

キーワード: マイボーム腺, 病理組織, マイボーム腺機能不全, 加齢

Histopathological Study of the Meibomian Glands in 72 Autopsy Cases

Hiroto Obata¹⁾, Hajime Horiuchi¹⁾, Kazunori Miyata²⁾,Tadahiko Tsuru³⁾, and Rikuo Machinami¹⁾¹⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo²⁾Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Tokyo³⁾Section of Corneal Transplantation, University of Tokyo Hospital

Abstract

We investigated histopathological changes in human meibomian glands and analyzed the incidence of histopathological parameters and the relationship between parameters and age or sex of patients. Human meibomian glands, measuring 3×3 mm in size, were excised from both upper eyelids of 72 autopsy cases (mean age 63±12 years; 44 males, 28 females). The specimens were stained with hematoxylin and eosin and examined in detail with the light microscope. The following histopathological changes were investigated as parameters: ① cystic dilatation of the duct and/or the acini, ② atrophy of the acini, and ③ granulomatous inflammation. The incidences of the parameters were ① 34.7% (25 cases), ② 19.4% (14 cases), and

③ 18.6% (13 cases). There was statistically significant correlation between age and atrophy of the acini, which was found in the older patients. No sex difference was found in any of the parameters. These results suggest that the decrease in the meibomian gland secretion with aging is related to atrophy of the acini. These results further suggest that cystic dilatation, which has been described as a histopathological finding in meibomian gland dysfunction, may be caused by factors other than aging. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:765-771, 1994)

Key words: Meibomian gland, Histopathology, Meibomian gland dysfunction, Aging

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 小幡 博人
(平成6年1月25日受付, 平成6年4月12日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroto Obata, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received January 25, 1994 and accepted in revised form April 12, 1994)

I 緒 言

マイボーム腺は脂質を分泌し、涙液の最表層である脂質層の形成を担う。脂質層は、涙液の表面張力の維持や蒸発の防止など、涙液の膜としての安定性に重要な役割を果たしている¹⁾。マイボーム腺の機能不全は、涙液の蒸発率および浸透圧の上昇、結膜の杯細胞密度の減少、フルオレセインやローズベンガル染色スコアの悪化などを引き起こし、ドライアイや眼表面の異常を来す原因となることが知られている^{2)~4)}。

マイボーム腺の機能を臨床的に評価する方法として、マイボグラフィ⁵⁾、生体染色⁶⁾、脂質の分析^{7)~9)}、生体微分干涉顕微鏡観察¹⁰⁾、非接触スペキュラーマイクロスコーピー¹¹⁾などがある。しかし、ヒトのマイボーム腺の病理組織学的変化に関する報告は、腫瘍性疾患を除くと、極め

て限られている¹²⁾¹³⁾。

今回我々は、剖検例から得たマイボーム腺の病理組織像について観察し、病理所見の頻度と年齢および性との関係について検討したので報告する。

II 対象と方法

眼疾患の既往のない病理解剖例 72 例（平均年齢 63 ± 12 歳，17~87 歳；男性 44 例，女性 28 例）の両側の上眼瞼の中央部の瞼板組織を 3 × 3 mm の大きさで図 1 のように切除した。ホルマリン固定後マイボーム腺の導管と平行になるように実体顕微鏡下で半割し，両割面をパラフィン包埋後，型通りヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本を作製した。各症例の年齢，性別はマスクした上で，光学顕微鏡下に詳細に観察した。

今回の検討では，① 導管の拡張あるいは腺小葉の嚢胞

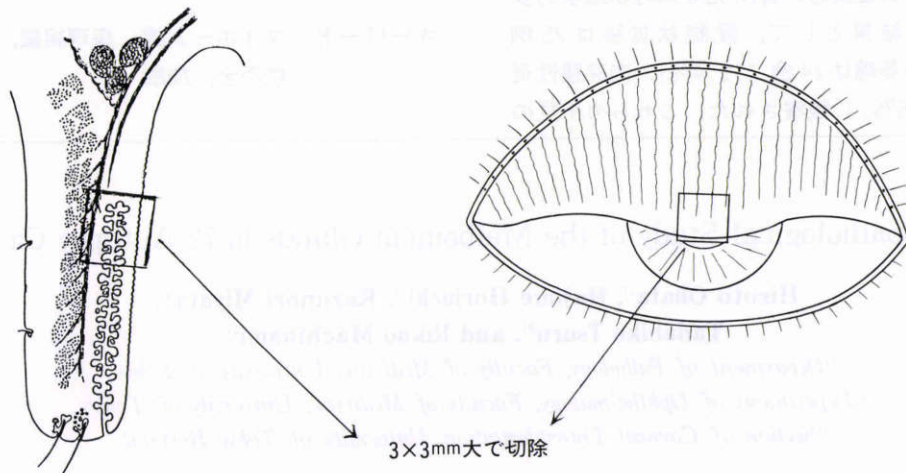


図 1 瞼板組織の切り出し図。

上眼瞼の中央部の瞼板組織を 3 × 3 mm の大きさで切除した。

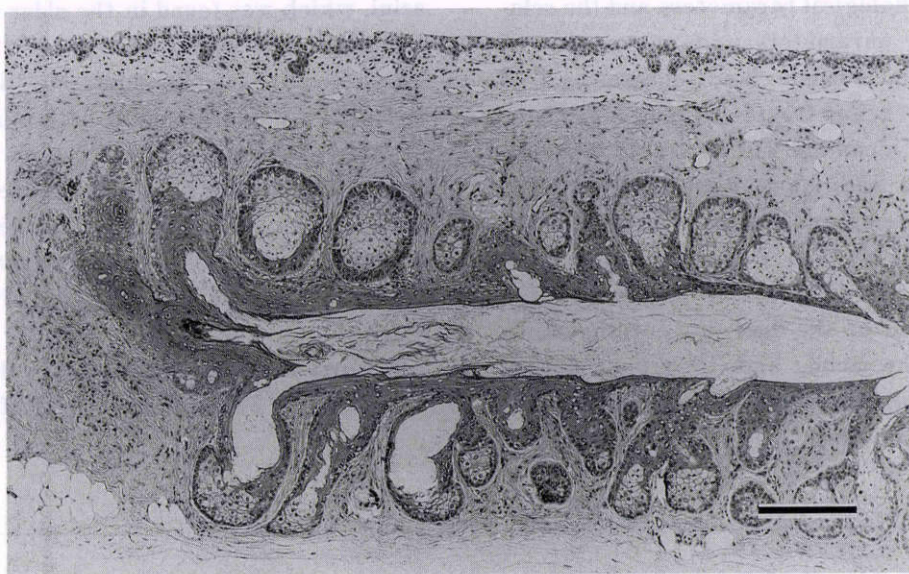


図 2 正常なマイボーム腺の組織像。

導管の周囲に腺小葉がぶどうの房状に存在する。導管の上皮は重層扁平上皮である。59 歳女性。ヘマトキシリン・エオジン染色。バーは 200 μm

状拡張, ② 腺小葉の萎縮, ③ 肉芽腫性炎症反応の各所見を病理組織学的パラメーターとした。なお, 導管の拡張と腺小葉の嚢胞状拡張という所見は, 両者ともマイボーム腺機能不全の組織所見^{3)12)~15)}と考えられているため, 一つのパラメーターとして検討した。各所見は, 1 症例 4 切片のうち, 1 切片においても観察された場合陽性と判断し, 各所見の頻度と年齢および性との関係について検討した。

III 結 果

対象とした症例の中でみられた正常と考えられるマイボーム腺の組織像を図 2 に示す。正常なマイボーム腺は, 導管の周囲に腺小葉がぶどうの房状に存在する構造をとる。導管の上皮は角化型重層扁平上皮である。今回の研究で, 病理組織学的にパラメーターとして検討したのは, 以下の所見である。① 導管の拡張あるいは腺小葉の嚢胞状拡張は図 3 a, b に示すように, 導管もしくは腺小葉が著しく拡張し, 内腔を覆う上皮が萎縮あるいは過角化を示す所見を指す。同様に, ② 腺小葉の萎縮は図 4 に示すように,

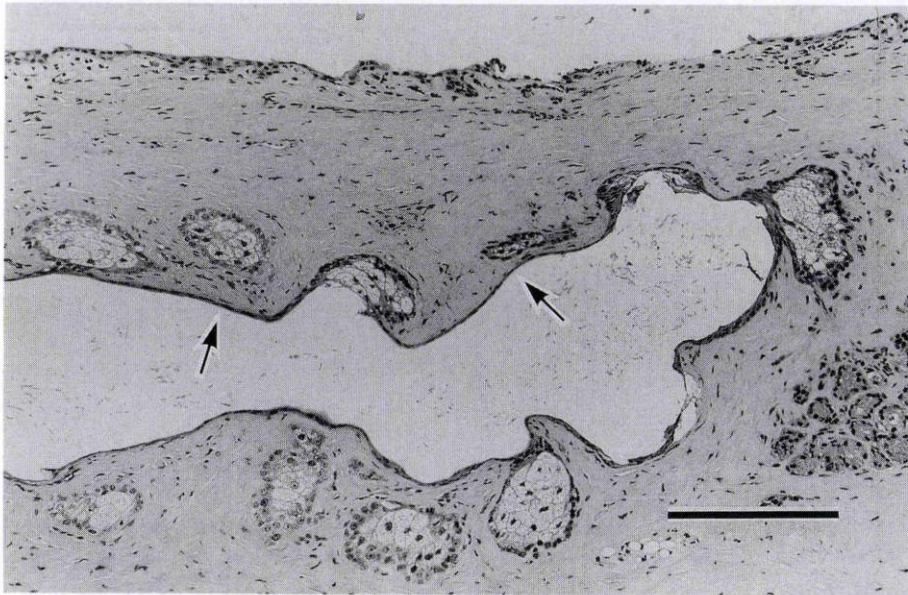


図 3 a 導管の拡張

導管は著しく拡張し, 導管上皮は萎縮 (矢印) している。24 歳男性。ヘマトキシリン・エオジン染色, バーは 200 μm

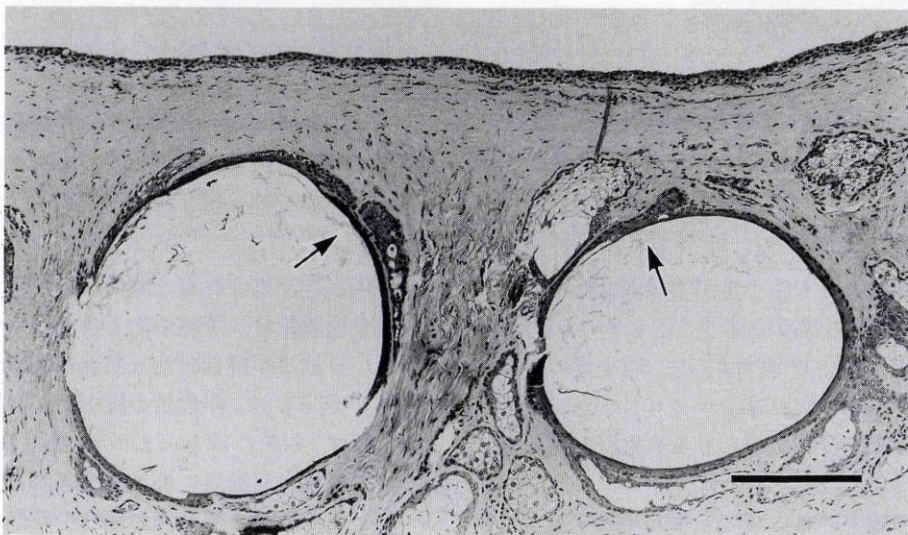


図 3 b 腺小葉の嚢胞状拡張。

腺小葉は著しく拡張し, 上皮は過角化 (矢印) を示す。69 歳男性。ヘマトキシリン・エオジン染色, バーは 200 μm

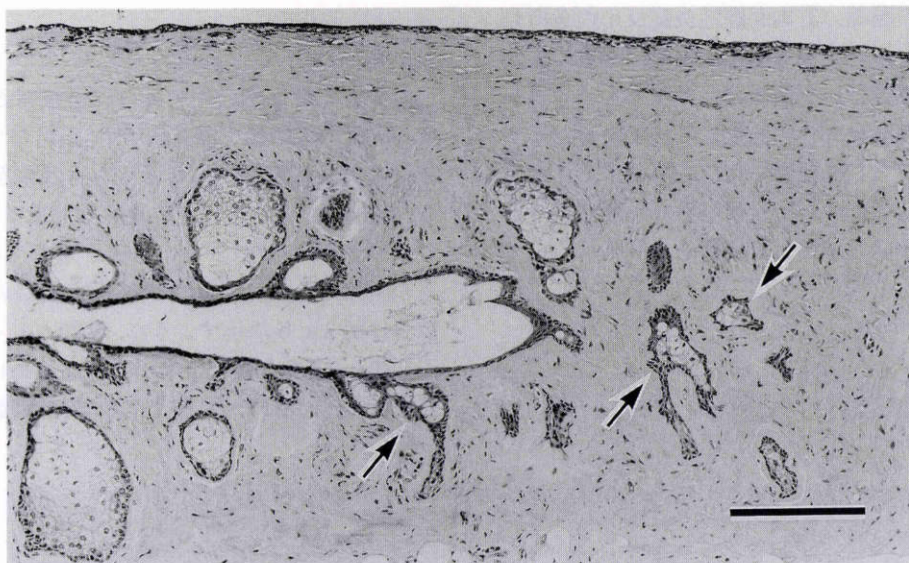


図4 腺小葉の萎縮。

腺小葉は、不規則な形をして萎縮している(矢印)。62歳男性。ヘマトキシリン・エオジン染色，バーは200 μm

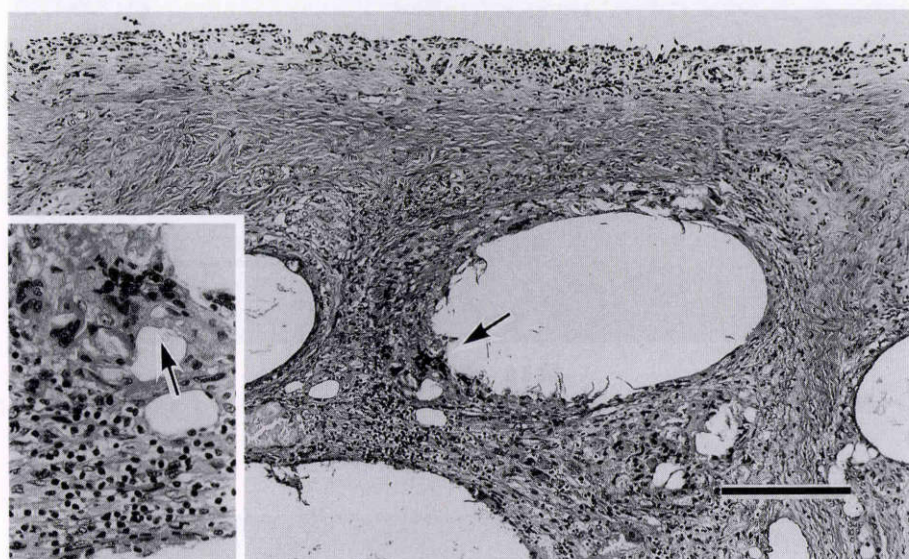


図5 肉芽腫性炎症反応。

腺小葉の一部に破壊がみられ，周囲にリンパ球，マクロファージ，多核巨細胞(矢印)などの炎症細胞浸潤がみられる。挿入図は，リンパ球と多核巨細胞(矢印)の強拡大像を示す。61歳男性。ヘマトキシリン・エオジン染色，バーは200 μm

正常では類円形に観察される腺小葉が不規則な形をしている所見を指す。基底膜の肥厚を伴うことも多い。また、③肉芽腫性炎症反応は図5に示すように、腺小葉の一部に破壊がみられ、周囲にリンパ球、マクロファージ、多核巨細胞などの炎症細胞浸潤がみられる異物反応型の炎症所見を指す。

これらの各所見の観察される頻度と平均年齢を表1に示す。嚢胞状拡張は25例(34.7%)、腺小葉の萎縮は14例(19.4%)、肉芽腫性炎症反応は13例(18.6%)に観察された。年齢との関係において、嚢胞状拡張および肉

芽腫性炎症反応は有意な関係はみられなかった。一方、腺小葉の萎縮は、所見のある症例の平均年齢が有意に高いという結果が得られた(Mann-Whitney U-検定, $p < 0.05$)。図6には、年代別の腺小葉の萎縮の陽性数と陽性率を示す。対象のほとんどが40歳以上であるものの、腺小葉の萎縮は高齢者に多く観察される。

また、各所見の男女別の頻度を同様に表1に示す。各所見と性差との間に有意な関係はみられなかった(χ^2 検定)。

表1 各所見の頻度と平均年齢

	症例数(%)	年齢±標準偏差(範囲)	男性	女性
(1) 導管あるいは腺小葉の嚢胞状拡張				
所見あり	25例(34.7%)	59.9±12.1(24-82)	17例	8例
所見なし	47例(65.3%)	64.2±12.4(17-87)	27例	20例
(2) 腺小葉の萎縮				
所見あり	14例(19.4%)	69.1±10.0(52-87)	9例	5例
所見なし	58例(80.6%)	61.2±12.5(17-84)*	35例	23例
(3) 肉芽腫性炎症反応				
所見あり	13例(18.1%)	65.2±12.0(40-84)	10例	3例
所見なし	59例(81.9%)	62.2±12.5(17-87)	34例	25例

* : p<0.05(Mann-Whitney U 検定)

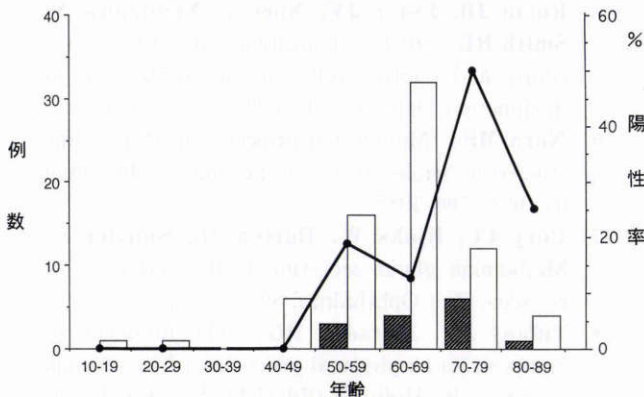


図6 各年代別の腺小葉の萎縮の陽性数(率). 腺小葉の萎縮は、高齢者に多く観察される. 白棒：症例数，網棒：陽性数，黒丸：陽性率

IV 考 按

近年、マイボーム腺機能不全 (meibomian gland dysfunction: 以下、MGD) という概念が広まり、臨床的にマイボーム腺の機能を評価する試みがなされている。

MGDにみられる病理組織像として、Gutgesellら¹²⁾は、7例の眼瞼の手術材料から、導管の閉塞や拡張、腺小葉の嚢胞状拡張や扁平上皮化生、肉芽腫性炎症反応などを報告している。彼らは、異常な角化に基づく導管の閉塞がMGDの病因として重要であろうと示唆している。また、Straatsma¹³⁾は、眼瞼の腫瘍や手術の既往がある症例の眼瞼組織で、マイボーム腺の嚢胞状拡張を報告しており、マイボーム腺の閉塞が原因としている。

今回の検討においても、これらの報告と同様の導管や腺小葉の拡張が観察されたが、我々もこの拡張の原因は導管開口部付近の閉塞によると考えている。それは、次のような動物実験の報告から推測される。Gilbardら³⁾は、ウサギのマイボーム腺開口部を焼却により閉塞させると、12週間後の組織では多くの導管が拡張していたと報告している。また、エビネフリンをウサギに長期点眼することにより、導管開口部の閉塞や導管の拡張などの

所見が観察されている¹⁴⁾¹⁵⁾。この原因として、本来皮膚型の分化を示す導管上皮に過角化 (hyperkeratinization) が起こり、その角化物が開口部を閉塞させることが考えられている。そして分泌障害の結果、導管の拡張が起こるとしている¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、ポリ塩化ビフェニール中毒のサルマイボーム腺において、導管上皮の過角化や導管の嚢胞状拡張などを認めたという報告がある^{16)~18)}。

このように、原因は種々であれ、導管や腺小葉の嚢胞状拡張という所見はマイボーム腺の病的所見として特徴的であるといえる。そして、この拡張の原因として、角化物による導管開口部の閉塞が指摘されており、導管上皮の異常な角化がMGDの原因の一つとして考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。

一方、脂質の組成および量の変化も、MGDの原因として考えられている。ヒトの正常なマイボーム腺の脂質の融点は、19.5℃~32.9℃といわれているが⁸⁾、脂質の組成の変化は融点を上昇させ、眼表面における涙液の脂質層を不安定にさせる可能性も考えられている⁸⁾⁹⁾。また、今回の研究で示されたような腺の萎縮は、脂質の分泌量を減少させると考えられる。

そこで、我々はMGDの機序について、図7のように考えている。すなわち、①導管上皮の過角化による角化物が導管開口部を閉塞させる (plugging) という機序と、②マイボーム腺の腺細胞の機能異常による脂質の組成の変化や萎縮による脂質の量の変化という機序の二つに

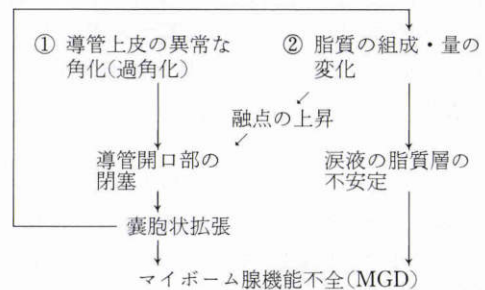


図7 マイボーム腺機能不全(MGD)の機序
マイボーム腺機能不全は、①導管上皮の過角化と②脂質の組成・量の変化の二つの機序に大別されると考えられる。

大別されると考えられる。つまり、マイボーム腺の機能異常は、細胞生物学的に、①導管上皮細胞の異常と、②腺細胞の異常に大別されると考えている。しかしこの両者は、生体内では相互に密接に関連があると考えられる。例えば、嚢胞状拡張に続発して腺小葉が萎縮する可能性¹⁷⁾¹⁸⁾や、脂質の組成の変化による融点の上昇のため、分泌物による閉塞が起こる可能性などが考えられる。このことはMGDの機序が複雑であることを想像させる。臨床的に疾患としてのMGDの定義や概念は現在議論のあるところであるが、眼瞼炎などの疾患とMGDの関連が指摘されている¹⁹⁾²⁰⁾。

ところで、マイボーム腺の加齢変化として、脂質の分泌の低下²¹⁾、マイボグラフィによる腺小葉の消失や導管の幅の拡大²²⁾、分泌する腺の数の減少²³⁾などが報告されている。しかし、加齢と組織学的変化についての報告は未だない。今回の検討において、腺小葉の萎縮は年齢との間に有意な関係がみられた。このことは、加齢による脂質の分泌低下やマイボグラフィによる腺小葉の消失という所見は、組織学的な腺小葉の萎縮という所見と関連があるということを示唆する。一方、腺小葉ならびに導管の嚢胞状拡張は、年齢との間に有意な関係がみられなかった。このことは、MGDの所見といわれるこれらの嚢胞状拡張は、加齢以外の他の要因が関与していることを示唆する。

一方、性差という点に関してであるが、皮脂腺は性ホルモン（特に男性ホルモン）のコントロールをうけているといわれている²⁴⁾。今回の研究では、皮脂腺の1種であるマイボーム腺の各病理組織所見については明らかな性差はなかった。性差とマイボーム腺の関係について検討した唯一の報告では、マイボーム腺の開口部上の分泌物の量をマイボメーターという特殊な装置で計測すると、20代では男性の方が高く、50代以上では性差はなかったとしている²⁵⁾。

ヒトのマイボーム腺の病理組織像をこのように多数の症例で観察した報告は今までにない。涙液の量と質に影響を与えるマイボーム腺において、臨床症状が現れる前(subclinical)にどのような変化が生じているのかを知ることは重要である。今回の研究で、組織学的に導管の拡張、腺小葉の嚢胞状拡張、腺小葉の萎縮、肉芽腫性炎症反応などの病的所見がかなりの頻度で観察されたことは、今後のマイボーム腺の機能と病理組織像を評価していく際の基準の一つとなると考えられる。

稿を終えるにあたり、標本作成に御協力を頂きました東京大学医学部病理学教室原田伸一、大平嘉一および福島のみ子技師に感謝致します。本論文の要旨は、第47回日本臨床眼科学会で発表した。

文 献

- 1) **Tiffany JM**: The role of meibomian secretion in the tears. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104: 396-401, 1985.
- 2) **Mathers WD**: Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100: 347-351, 1993.
- 3) **Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG**: Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 96: 1180-1186, 1989.
- 4) 島崎 潤, 坪田一男: マイボグラフィによるマイボーム腺機能不全の診断. *あたらしい眼科* 10: 1031-1034, 1993.
- 5) **Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaides N, Smith RE**: *In vivo* transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 92: 1423-1426, 1985.
- 6) **Norn MS**: Meibomian orifices and Marx's line studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol* 63: 698-700, 1985.
- 7) **Cory CC, Hinks W, Burton JL, Shuster S**: Meibomian gland secretion in the red eyes of rosacea. *Br J Ophthalmol* 89: 25-27, 1973.
- 8) **Tiffany JM, Marsden RG**: The influence of composition on physical properties of meibomian secretion. In: Holly FJ (Ed): *The Precorneal Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. Dry Eye Institute, Lubbock, 597-608, 1986.
- 9) **McCulley JP, Dougherty JM**: Meibomian lipids in chronic blepharitis. In: Holly FJ (Ed): *The Precorneal Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. Dry Eye Institute, Lubbock, 626-631, 1986.
- 10) **Hamano H, Hori M, Kawabe H, Umeno M**: Change of surface patterns of precorneal tear film due to secretion of meibomian gland. *眼紀* 31: 353-355, 1980.
- 11) 濱野 孝: 涙液のスペキュラーマイクロスコープ. *あたらしい眼科* 9: 1659-1664, 1992.
- 12) **Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI**: Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 94: 383-387, 1982.
- 13) **Straatsma BR**: Cystic degeneration of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 61: 918-927, 1959.
- 14) **Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE**: *In vivo* biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 660-667, 1982.
- 15) **Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE**: Meibomian gland dysfunction: II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 936-945, 1989.
- 16) **Ohnishi Y, Kohno T**: Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 981-984, 1979.

- 17) 向野利彦, 大西克尚, 石橋達朗: 実験的 PCB 中毒サルにおける瞼板腺(マイボーム腺)の病理組織学的研究. 臨眼 33: 1119—1125, 1979.
- 18) 向野利彦, 大西克尚: 慢性化した実験的 PCB 中毒サルのマイボーム腺病変の組織学的研究. 福岡医誌 78: 254—258, 1987.
- 19) **McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG**: Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 89: 1173—1180, 1982.
- 20) **Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV**: Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 10: 277—285, 1991.
- 21) **Hykin PG, Bron AJ**: Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 11: 334—342, 1992.
- 22) **Pascucci SE, Lemp MA, Cavanagh HD, Shields W, Jester JV**: An analysis of age related morphologic changes of human meibomian glands. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 29: 213, 1988.
- 23) **Norn MS**: Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol* 65: 137—142, 1987.
- 24) **Pochi PE, Strauss JS**: Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 62: 191—201, 1974.
- 25) **Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, Tiffany JM, Bron AJ**: The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 12: 255—259, 1993.