

ヒト初発翼状片の病理組織学的検討

加瀬 諭¹⁾, 佐藤 出¹⁾, 中西 勝也²⁾, 安藤 亮¹⁾
小原 睦子¹⁾, 高橋 秀史¹⁾

札幌社会保険総合病院 1) 眼科
2) 病理科

翼状片は眼球結膜に連続して発生し、角膜輪部を超えて角膜中央へ進入する増殖組織である。本研究では初発翼状片の病理組織学的所見を解析した。bare-sclera 法により切除術を行った8例10眼を検討した。切除した組織をホルマリン固定、パラフィン胞埋、未染標本作製後、ヘマトキシリン-エオジン染色、PAS染色、マッソントリクローム染色、エラスチカワンギーソン染色を行った。10眼とも上皮は細胞異型のない扁平上皮化生を来した円柱上皮であり、基底層に褐色色素沈着があった。8眼で杯細胞過形成、2眼で嚢胞の形成があった。間質には多数の微小血管が分布し、7眼で上皮内へ微小血管が進入していた。6眼で炎症細胞浸潤が強く、リンパ濾胞様の構造を呈していた。10眼で間質に変性した弾性線維の集塊があった。翼状片の病理組織学的所見は多彩であり、その発生病理に関与するもの、および増殖、進展に伴い検出される所見が混在していることが示唆された。

キーワード：翼状片、病理組織学、杯細胞過形成、扁平上皮化生、弾性線維

緒言

翼状片は眼球結膜の鼻側あるいはまれに耳側から発生し、角膜へ進入する線維血管増殖組織である。臨床的には、翼状片は代表的な外眼部疾患の一つであり、涙液バランスの障害¹⁾、充血、角膜の進入に伴う視力の低下、乱視の悪化を来し²⁾、患者の日常生活に影響を及ぼす。その発生病理には、慢性的な紫外線の暴露が重要な役割を果たすことが示されてきた³⁾。実際、地球規模の疫学調査では、翼状片はアフリカ、オーストラリアや台湾、シンガポールなど、赤道に近い国々での発生が多いが^{4,5)}、日本においてもしばしば遭遇する疾患である。これまで、種々の眼病理学を記載した書物において、翼状片の病理組織学的所見が記載されてきた。また、特殊な構造を呈する翼状片組織も報告されているが、依然組織学的所見が系統的に記載されている文献は少ない。本研究では、当院で切除採取された初発翼状片組織の病理組織学的所見について詳細に解析し、過去の文献との相同、異同につき考察した。

症例と方法

札幌社会保険総合病院眼科にて2006年4月1日より2007年1月31日までに、bare-sclera 法により局所麻酔下にて初発翼状片切除術を行った8例10眼を検討した。インフォームドコンセントを得た後、切除した組織を滅菌した濾紙の上に広げ、速やかに術場でパラフォルムアルデヒドにて固定した。固定後、パラフィン胞埋し、3 μ mにて薄切し、未染標本を準備した。脱パラフィン後、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色、periodic acid shiff (PAS) 染色を行った。1例2眼において、ジアスターゼ消化PAS染色、マッソントリクローム染色、エラスチカワンギーソン (EVG) 染色も行った。本研究はヘルシンキ宣言に基づき、症例の収集、解析を行った。

翼状片患者の臨床像

翼状片患者の臨床像

本研究における翼状片患者の臨床像のまとめを表1に示す。年齢は53~86歳(平均70.2歳)、男性5例(6眼)、女性3例(4眼)、右3眼、左7眼であっ

た。眼球結膜側の観点からは、鼻側発生が9眼、耳側が1眼であった。術後視力は7眼で術前より改善、2眼で著変なく、1眼で悪化した（症例 no. 7）。既往症として、高血圧症が4例4眼、糖尿病が3例4眼、高脂血症が1例1眼、特記すべき併存する眼科合併症としては、糖尿病網膜症が1例2眼、原発解放隅角緑内障が1例1眼であった。術後視力の低下を示した no. 7 では、術後に糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫が検出された。

翼状片上皮の病理組織学的所見

全症例の病理組織学的所見のまとめを表2に示す。10眼全てにおいて（100%）上皮は杯細胞を表層に含む扁平上皮化生を示す重層円柱上皮であり、細胞異型はなかった（図1, a、表2）。核分裂像はみられなかった。8眼（80%）で著明な杯細胞の過形成があった（図1, a、矢印、表2）。杯細胞はPAS陽性を示す豊富な細胞質に有した（図1, b）。このPAS陽性所見はジアスターゼにて消化されなかった。全ての症例の上皮基底層には（100%）、黒褐色調の色素を胞体に有する細胞が混在していた（図1, c、矢印）。2眼（20%）では著しい杯細胞の増生、腺管の形成、円柱上皮様の所見を示す部も混在していた（図1, g）。

翼状片間質の病理組織学的所見

間質には紡錘形の核を有する線維芽細胞が浸潤していた（図1, c）。散在性に、胞体が好塩基性で、類円形核を有する肥満細胞が混在していた。大小の拡張した微小血管が増生していた（図1, d）。微小血管の中には、2層の核を有するものや、一層の扁平な核を有する血管が混在していた。7眼（70%）では間質からの微小毛細血管が、散在性に上皮基底層内に進入していた（図1, d、矢印）。6眼（60%）では間質には多数の形質細胞、リンパ球が浸潤しており、リンパ濾胞様の構造を呈していた。好酸球も混在していた。一部では炎症細胞浸潤が上皮内に波及していた（図1, I、表2）。マッソントリクローム染色では、間質は線状に青色に染色される膠原線維が確認された（図1, e）。EVG染色では、間質には黒色線状に染色される弾性線維が多数みられた（図1, f）。全ての症例において、間質に変性を伴っ

た弾性線維の集塊があった（図1, j）。この部では、集塊の外側はEVG染色で黒褐色調に染色されるが、中心部は赤色調になっていた（図1, k、矢印）。2眼（20%）の間質では、円柱上皮、杯細胞に裏打ちされた嚢胞が形成されていた（表2、図1, h）。

考 察

本研究では10眼中8眼で、糖尿病や高血圧症を始めとする何らかの基礎疾患があったが、病理組織学的所見との特異的な相関はなかった（表1, 2）。これは、翼状片組織の病理組織像は、全身の循環動態の影響よりも眼表面局所の変化に依存している可能性が考えられる。

正常結膜は重層円柱上皮を示し、上皮表層に杯細胞が散在性にみられる⁶⁾。翼状片は眼球結膜から連続し、角膜へ進入する変性組織と考えられている。翼状片上皮は扁平上皮化生を示す重層円柱上皮であり、本研究では80%の症例で上皮の表層に多数の杯細胞が確認された。杯細胞は正常結膜と比較して形態を変えず、均整のとれた増生を示しており、病理学的に過形成を呈している^{7, 8)}。小幡の報告では、翼状片上皮では杯細胞が消失することが多いと記載されており⁹⁾、我々の見解と異なる。実際、杯細胞は標本採取時に挫滅を受けやすく、存在の有無の判定が困難な症例が混在する。翼状片組織における杯細胞の存在を性格に把握するためには、標本を採取する際に無鉤の撮子を使用する、HE標本を注意深く観察することと、PAS染色を併用することが望ましいと考える。

ヒト涙液は簡単には、涙腺由来の水層、マーボーム腺由来の脂質層および結膜杯細胞由来の粘液層の3層よりなる。翼状片における杯細胞はPAS陽性を示す豊富な細胞質に有したが、ジアスターゼにて消化されなかった。これは、杯細胞にはグリコーゲンが含まれず、粘液産生があることが示唆される。過去の報告では、杯細胞に含まれる粘液は、数々のムチン（MUC）の中で分泌型ムチンであるMUC5ACであることが報告されており^{10, 11)}、眼表面の涙液の分布に影響を及ぼすことが示唆される。さらに我々は、翼状片による粘液産生は杯細胞のみならず、上皮細胞においても見られることを示した¹²⁾。翼状片患者における涙液動態は複雑であり、その病態解明には

表1 本研究におけるヒト翼状片患者の臨床像

No.	年齢	生別	術眼	部位	術前視力	術後視力	既往歴
1	67	男	左	鼻側	1	1.2	高血圧症
2	86	女	左	耳側	0.2	0.7	高血圧症、骨粗鬆症、脳梗塞
3	53	女	左	鼻側	1.2	1.5	子宮筋腫、鉄欠性貧血、月経困難症
4	71	男	左	鼻側	0.9	1	原発開放隅角緑内障、高血圧症、糖尿病
5	73	男	左	鼻側	0.4	0.4	糖尿病、胆嚢ポリープ
6	75	男	右	鼻側	0.15	0.2	糖尿病、糖尿病網膜症、膀胱癌、胆管癌
7	75	男	左	鼻側	0.4	0.2	糖尿病、糖尿病網膜症、膀胱癌、胆管癌
8	70	男	右	鼻側	0.5	0.9	高血圧症、高脂血症
9	66	女	右	鼻側	1.2	1.5	—
10	66	女	左	鼻側	1.5	1.5	—

表2 ヒト翼状片組織の病理組織学的所見のまとめ

No.	杯細胞過形成	上皮細胞異型	上皮内血管進入	色素沈着	腺管/嚢胞の形成	炎症細胞浸潤	弾性繊維の集塊
1	+	-	+	+	-	-	+
2	-	-	+	+	-	-	+
3	+	-	-	+	-	-	+
4	+	-	+	+	+	+	+
5	+	-	+	+	+	+	+
6	+	-	+	+	-	+	+
7	+	-	+	+	-	+	+
8	+	-	-	+	-	+	+
9	-	-	-	+	-	-	+
10	+	-	+	+	-	+	+

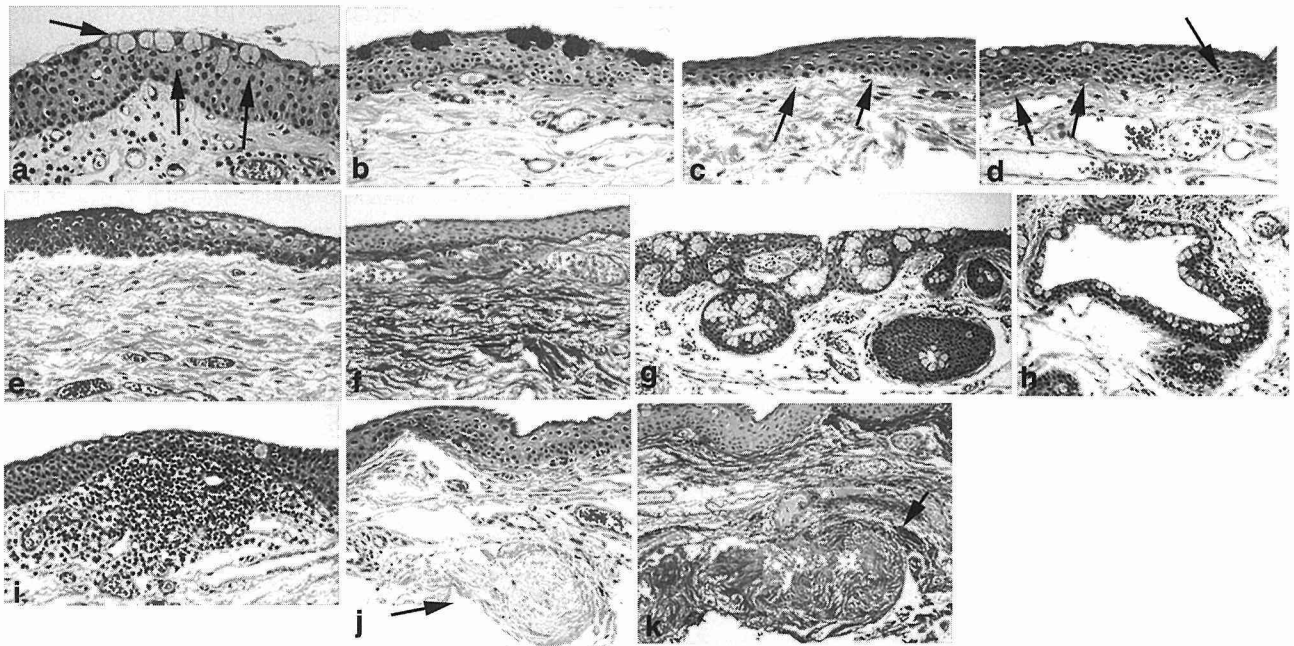


図1 ヒト翼状片組織のヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色 (a, c, d, g-j)、periodic acid shiff (PAS) 染色 (b)、マッソントリクローム染色 (e)、エラスチカワンギーソン (EVG) 染色 (f, k)

上皮は多数の杯細胞を表層を含む扁平上皮化生を示す重層円柱上皮であり、細胞異型はない (a, 矢印)。間質にはリンパ球、形質細胞の浸潤、微小血管が見られる (a)。杯細胞はPAS陽性を示す豊富な細胞質を有する (b)。上皮基底層には、黒褐色調の色素を胞体に有する細胞が混在している (c, 矢印)。間質には紡錘形の核を有する線維芽細胞が浸潤している (c)。間質には、大小の拡張した血管が増生している (d)。間質からの微小毛細血管が、散在性に上皮基底層内に進入している (d, 矢印)。マッソントリクローム染色では、間質は線状に青色に染色される膠原線維が確認される (e)。EVG染色では、間質には黒色線状に染色される弾性線維が多数みられる (f)。上皮の一部では、著明な杯細胞の過形成があり、円柱上皮様の所見を示す部も混在している (g)。一部の間質では、杯細胞、円柱上皮に裏打ちされた嚢胞が形成されている (h)。間質には多数の形質細胞、リンパ球が浸潤しており、リンパ濾胞様の構造を呈している。好酸球も混在している。炎症細胞浸潤が上皮内に波及している (i)。間質に変性を伴った弾性線維の集塊がある (j, 矢印)。この部では、集塊周囲はEVG染色で黒褐色調に染色されるが、中心部は赤色調になっている (k, 矢印)。

さらなる病理学的解析が必要である。

本検討ではいずれの症例においても、上皮細胞異型はなく、核分裂像もみられなかった。しかしながら、耳側発生の翼状片において細胞異型を有する症例報告がある¹³⁾。また、まれに翼状片から上皮内癌、および扁平上皮癌が発生した報告もある¹⁴⁾。分子病理学的には、翼状片上皮に癌抑制遺伝子 P53 の変異型蛋白の発現が確認された^{15,16)}。また上皮細胞において、細胞周期の進行を示唆する cyclin D1 の発現亢進も確認された¹⁷⁾。我々は近年、多くの腫瘍細胞に検出される Wnt シグナル系の転写因子である beta-catenin が、翼状片上皮細胞においても活性化状態にあることを突き止め¹⁷⁾、cyclin D1 の発現調節に寄与する可能性を示した。Spandidos らは epigenetic 解析結果より、翼状片を良性新生物と考える見解を示している¹⁸⁾。しかしながら、本研究による翼状片の上皮細胞形態から多くの症例で細胞異型はないと考えられ、翼状片を新生物と判断するのは困難であり、今後のさらなる議論が必要である。いずれにしても、翼状片は切除したら必ず病理へ提出し、上皮の形態を確認することが重要である。

その他の上皮所見として、基底層の細胞に褐色調の色素沈着が確認された。これまでの報告から、これはメラニン色素と考えられている¹⁹⁾。今後、その病理学的意義を検討する必要がある。さらに本研究では、2眼(20%)に杯細胞、円柱上皮に裏打ちされた著明な嚢胞形成、腺管形成がみられた。これらは、過去に報告のある inclusion cyst と考えられ²⁰⁻²²⁾、他にも瞼裂斑炎、春期カタル、化膿性肉芽腫でもみられる。Suzuki らは55例の翼状片組織中5例に inclusion cyst が観察されたと報告しており、本検討と頻度は同様と思われる²²⁾。彼らはさらに、この cyst の発生病理に炎症の関与を示唆している^{20,22)}。実際、多くの翼状片組織にてリンパ球、形質細胞の浸潤がみられ、中にはリンパ濾胞様の構造を呈したり、上皮内へ炎症細胞が浸潤している症例もみられる(図1, i、表2)。これらにより、翼状片組織に見られる慢性炎症が、翼状片の病理組織像を多彩にしている要因の一つになっているかもしれない。

翼状片の間質微小血管の中には、2層の核を有するものや、一層の扁平な核を有する血管が混在し、散在性に上皮基底層内に進入している。これは、

Seifert らが報告した“Capillary in the epithelium of pterygium”に相当する²³⁾。彼らは透過電子顕微鏡により26例中11例に確認されることを報告した²³⁾。我々は、光顕的に10例中7例(70%)に確認され、彼らの報告より高頻度であった。これらは、組織の虚血に伴う新生血管と考えられ²³⁾、翼状片の病理に重要な役割を果たす可能性がある。しかしながら、これら必ずしも翼状片組織の全例には見出されない病理組織学的変化は、翼状片の発生病理に関与しているのか、或いはその増殖、進展に伴い検出される変化であるのか、明らかにする必要がある。

全ての症例において、間質には EVG 染色で黒色調に陽性を示す多数の弾性線維があり、標本の一部に変性を伴った弾性線維の集塊がある。集塊の外側は EVG 染色で黒褐色調に染色されるが、中心部は赤色調になっている。これは弾性線維が結節状になり、中心部では変性を来していることを示唆している。これらの所見は elastodysplasia, elastodystrophy と呼ばれており^{24,25)}、放射線照射に伴う翼状片線維芽細胞の異常なエラスチン遺伝子の発現が関与している²⁵⁾。またこの変化は、瞼裂の角膜輪部付近に発生する黄色隆起病変である瞼裂斑と同様の組織像である²⁾。翼状片は、瞼裂斑に何らかの増殖シグナルが作用し、発症に関与しているのかもしれない。

このように、翼状片の病理組織学的所見は多彩であることが判明した。翼状片の病理を明らかにするには形態観察のみならず、さらなる機能解析が必要であろう。

謝 辞

本研究にあたり、札幌社会保険総合病院病理科、保谷俊行係長、前島澄子副技師長に標本作製において多大なるご協力をいただきました。ここに感謝の意を表します。

文 献

- 1 Li M, Zhang M, Lin Y et al: Tear function and goblet cell density after pterygium excision. *Eye* 21: 224-8, 2007.
- 2 小幡 博人: 結膜疾患の診断と治療-1。翼状片の病態と治療。眼科 47: 1917-28, 2005.
- 3 Threlfall TJ, English DR: Sun exposure and

- pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol* 128: 280-7 1999.
- 4 Peckar C: The aetiology and histo-pathogenesis of pterygium. *Doc Ophthalmol* 31: 141-57, 1972.
 - 5 Clear AS, Chirambo MC, Hutt MS: Solar keratosis, pterygium, and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in Malawi. *Br J Ophthalmol* 63: 102-9, 1979.
 - 6 加瀬 諭: いますぐ役立つ眼病理?眼瞼後葉の正常組織、眼科プラクティス Vol. 8 : 文光堂、東京、2006, 38-40.
 - 7 Kase S, Takahashi S, Sato I et al: Expression of p27 (KIP 1) and cyclin D1 and cell proliferation in human pterygium. *Br J Ophthalmol* Dec 19: [Epub ahead of print], 2006.
 - 8 Chan CM, Liu YP, Tan DT: Ocular surface changes in pterygium. *Cornea* 21: 38-42 2002.
 - 9 小幡 博人: いますぐ役立つ眼病理—球結膜・円蓋部結膜と強膜—瞼裂斑 vs 翼状片、眼科プラクティス Vol. 8 : 文光堂、東京、2006, 104-6.
 - 10 Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S et al: Decreased levels of the goblet cell mucin MUC 5 AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1004-11, 2002.
 - 11 Fahy J: Goblet cell and mucin gene abnormalities in asthma. *Chest* 122: 320S- 6 S, 2002.
 - 12 Kase S, Kitaichi N, Furudate N et al: Increased expression of mucinous glycoprotein KL-6 in human pterygium. *Br J Ophthalmol* 90: 1208-9, 2006.
 - 13 Ramasamy B, Quah SA, Wishart MS et al: Temporal pterygium: benign or not? *Br J Ophthalmol* 89: 1533-4, 2005.
 - 14 Lee GA, Hirst LW: Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 39: 429-50, 1995.
 - 15 Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H et al: Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye* 16: 619-21, 2002.
 - 16 Chowers I, Pe'er J, Zamir E et al: Proliferative activity and p53 expression in primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 108: 985-8, 2001.
 - 17 Kase S, Osaki M, Sato I et al: Immunolocalization of E-cadherin and β -catenin in human pterygium. *Br J Ophthalmol* Mar 14: [Epub ahead of print], 2007.
 - 18 Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H et al: Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 81: 493-6 1997.
 - 19 Perra M, Colombari R, Maxia C et al: Finding of conjunctival melanocytic pigmented lesions within pterygium. *Histopathology* 48: 387-93, 2006.
 - 20 Suzuki K, Okisaka S, Nakagami T: The contribution of inflammatory cell infiltration to conjunctival inclusion cyst formation. *Jpn J Ophthalmol* 44: 575, 2000.
 - 21 Kiratli H, Bilgic S, Gokoz O et al: Conjunctival epithelial inclusion cyst arising from a pterygium. *Br J Ophthalmol* 80: 769-70, 1996.
 - 22 鈴木 佳奈江、沖坂 重邦、中神 哲司: 結膜貯留嚢胞形成における炎症細胞浸潤の関与。日眼会誌 104: 170-3, 2000.
 - 23 Seifert P, Sekundo W: Capillaries in the epithelium of pterygium. *Br J Ophthalmol* 82: 77-81, 1998.
 - 24 Austin P, Jakobiec F, Iwamoto T: Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 90: 96-109, 1983.
 - 25 Wang I, Hu F, Chen P et al: Mechanism of abnormal elastin gene expression in the pinguecular part of pterygia. *Am J Pathol* 157: 1269-76, 2002.

Histopathology of the human primary pterygium

Satoru KasE¹⁾, Izuru SATO¹⁾, Katsuya NAKANISHI²⁾, Ryo ANDO¹⁾
Mutsuko OBARA¹⁾, Shuji TAKAHASHI²⁾

1)Department of Ophthalmology, Sapporo Social Insurance General Hospital

2)Department of Pathology, Sapporo Social Insurance General Hospital

Pterygium represents a fibrovascular proliferating tissue which invades the cornea. The aim of this study was to analyze histopathological findings of the human primary pterygium. Eight patients (ten eyes) underwent pterygium surgery, and excised tissues were fixed by paraformaldehyde. Paraffin-embedded tissue sections were then made for hematoxylin-eosin staining, PAS staining, Masson-trichrome staining, and elastica-von Gieson staining. All pterygia showed columnar epithelium with squamous metaplasia, no nuclear atypia, and pigmentation in basal layers. Goblet cell hyperplasia, and inclusion cysts were noted in 8 and 2 eyes, respectively. Six eyes demonstrated prominent inflammatory cell infiltration, which formed lymphoid follicle-like structure. Masses including degenerated elastic fiber were detected in all pterygia.

Histopathological findings of pterygium were various, suggesting that the findings reflect the pathogenesis of pterygium, and/or are associated with the proliferation and development.