

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- Lin ZY, Hirano T, **Shibata S**, Seki NM, Kitajima R, Sedohara A, Siomi MC, Sasaki E, Siomi H, Imamura M, Okano H. "Gene expression ontogeny of spermatogenesis in the marmoset uncovers primate characteristics during testicular development" *Developmental Biology*. 2015 Jan 23. pii: S0012-1606(15)00034-2. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.01.014. PMID: 25624265
- **Shibata S**, Komaki Y, Seki F, Inouye MO, Nagai T, Okano H, "Connectomics: Comprehensive approaches for whole brain mapping" *Microscopy*. 2015 Feb;64(1):57-67. doi: 10.1093/jmicro/dfu103. pii: dfu103. PMID: 25527636
- Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki Y W, **Shibata S**, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H, Siomi MC. "Yb Integrates piRNA Intermediates and Processing Factors into Perinuclear Bodies to Enhance piRISC Assembly." *Cell Report*. 2014 Jul 10;8(1):103-13. pii: S2211-1247(14)00437-9. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.043. PMID: 24953657
- Kuroiwa-Numasawa Y, Okada Y, **Shibata S**, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. "Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes" *Stem Cell Reports* 2014 Apr 24;2(5):648-61. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.03.007. PMID: 24936452
- Nishimura S, Sasaki T, Shimizu A, Yoshida K, Iwai H, Koya I, Kobayashi Y, Itakura G, **Shibata S**, Ebise H, Horiuchi K, Kudoh J, Toyama Y, Anderson AJ, Okano H, Nakamura M. "Global gene expression analysis following spinal cord injury in non-human primates." *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:171-179. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.05.021. Epub 2014 May 27. PMID: 24873731
- Zhang L, Kaneko S, Kikuchi K, Sano A, Maeda M, Kishino A, **Shibata S**, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Kimura T, Okano H, Nakamura M. "Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition." *Molecular Brain*. 2014 Mar 10;7(1):14. doi: 10.1186/1756-6606-7-14. PMID: 24618249
- Takano M, Kawabata S, Komaki Y, **Shibata S**, Hikishima K, Toyama Y, Okano H, Nakamura M. "Inflammatory cascades mediate synapse elimination in spinal cord compression." *J of Neuroinflammation*. 2014 Mar 4;11(1):40. doi: 10.1186/1742-2094-11-40. PMID: 24589419

2. 学会発表

- **Shibata S**, Fujimura T, Kuroda T, Okano H. "Evaluation of the Hirschsprung's disease model with the labeling for the neural crest derivatives" 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会・合同年会(奈良県奈良市) 2014年9月29日-10月1日 (9/30一般口演sessionにて口頭発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

二次がんの診療体制構築に関する研究

担当責任者 鈴木茂伸 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科科長

研究要旨 網膜芽細胞腫の二次がんについての実態調査を行った。過去40年に当院を受診した網膜芽細胞腫患者（国内発症の半数以上）について、二次がんの発症状況、組織型などを後方指摘に調査した。33例に38腫瘍が生じていた。骨肉腫、横紋筋肉腫、その他の肉腫の頻度が高く、人種差と思われるが脂腺癌が2例あり、悪性黒色腫は生じていなかった。一部症例において、眼腫瘍と二次がん組織からDNAを抽出することに成功しており、次年度以降遺伝子発現プロファイルの検討を行うことで、二次がんの診断基準確立を目指す必要がある。

A. 研究目的

眼腫瘍の代表的疾患である網膜芽細胞腫は*RBI*遺伝子変異により発症するが、この遺伝子が関与する二次がん発症が長期予後を悪化させる要因になっている。二次がんとしては肉腫の多いことが知られているが、病理組織学、免疫染色を行っても網膜芽細胞腫の転移との鑑別が困難な場合が多い。予後改善のためには診断方法を確立することに加え、的確なサーベイランスにより早期発見を行うことが重要である。本年度は実態調査のため、当院で診療した網膜芽細胞腫患者に発症した二次がんの実態調査を行い、適切な診断、診療体制の確立のための基礎情報を収集することを目的とした。

B. 研究方法

1964年から2007年までに当院を受診し治療を受けた網膜芽細胞腫患者の後方視的調査を行い、二次がんの種類、部位、診断の契機、症状、診断の根拠などの情報を収集した。

（倫理面への配慮）

本調査は診療録に基づく情報収集であり、疫学研究の倫理指針に基づき、倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

754例の網膜芽細胞腫患者のうち、33例に38腫瘍が二次がんとして生じていた。3例は2種の二次がん、1例は3種の二次がんを生じた。前治療として30例は放射線外照射を、9例は全身化学療法を受けていた。組織学的診断は骨肉腫(9)、横紋筋肉腫(8)、その他の肉腫(6)、髄膜腫(4)、脂腺癌(2)、急性骨髄性白血病(1)、急性リンパ性白血病(1)、その他の悪性腫瘍(5)、良性腫瘍(2)であった。肉腫は放射線照射野内、外いずれにも発症していて、局所の腫脹・腫瘤の触知が主な自覚症状であった。

D. 考察

海外の既報では骨肉腫が大部分を占め、横紋筋肉腫はごく少数である。人種差の可能性、診断基準お

よび方法の違いが考えられる。今回の調査では免疫染色によりmyogenin等の筋系マーカーが陽性であることが診断根拠になっており、診断根拠は精度が高いと考えられる。人種差については今後の情報収集が必要であるが、今回の調査内で脂腺癌が2例、一方で悪性黒色腫が発症していないことは、日本人における疾患頻度から妥当な結果と判断される。国内の半数以上を母数とする結果であり、日本人における網膜芽細胞腫の実態を反映していると考えられ、次年度以降に眼腫瘍及び二次がん組織の遺伝子発現プロファイルを検討することにより、診断根拠をより確固なものにする必要がある。

E. 結論

日本人の多数例を母集団とする二次がん症例の調査を行った。海外の既報と同様、肉腫が多い結果であったが、骨肉腫に加え横紋筋肉腫の頻度が高く、人種差も考慮した遺伝子発現の検討につながる結果を得た。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・鈴木茂伸、吉田輝彦、牛尼美年子、菅野康吉. 網膜芽細胞腫の早期発見と遺伝子検査の意義. 第59回日本人類遺伝学会(東京都) 2014年11月22日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「眼部希少がんの発生・多様性獲得機構の「鍵となる」分子・分子経路の特定と、二次がん発生のサーベイランス体制の確立」に関する研究

機関名 独立行政法人国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
経強膜腫瘍切除術を施行した小児の巨大毛様体黒色細胞腫の1例（口頭）	相原由季子、助田葵、森泰昌、鈴木茂伸	第32回日本眼腫瘍学会	2014/7/11	国内
眼窩腫瘍（非リンパ系）（口頭）	辻英貴	第118回日本眼科学会総会	2014/4/6	国内
Resional differences of peri-ocular tumors.（口頭）	辻英貴	第34回国際眼科学会	2014/4/2	国内
涙道に生じた腺様嚢胞癌（口頭）	辻英貴、小林めぐみ、新橋渉	フォーサム眼科2014	2014/7/5	国内
涙道に生じたneuroendocrine tumor（口頭）	辻英貴、小林めぐみ、志村英二	第29回日本眼窩疾患シンポジウム	2014/7/12	国内
Upper eyelid and lacrimal reconstruction with preserved sclera and DSI after resection of sebaceous csrcoma.（口頭）	Tsuji H, Kobayashi M	33th ESOPRS Annual Meeting	2014/9/11	国外
眼窩に生じた脂肪肉腫（口頭）	辻英貴、元井紀子、小林めぐみ	第60回日本病理学会秋期特別総会	2014/11/20	国内
Surgical outcomes of head and neck sarcoma（口頭）	吉本世一・松本文彦・野村務・楨大輔・岸下定弘	5th World Congress of IFHNOS	2014/7/26-30	国外
頭頸部がんの診断と治療（口頭）	吉本世一	中央区医師会学術講演会	2014/9/10	国内
下咽頭・喉頭癌における surgical ECSの意義（口頭）	松本文彦、岸下定弘、楨大輔、小林謙也、吉本世一	第38回日本頭頸部癌学会	2014/6/12	国内
口腔癌における surgical ECSの意義（口頭）	松本文彦、岸下定弘、楨大輔、小林謙也、吉本世一	第25回日本頭頸部外科学会	2015/1/29	国内
SOX10 Expression and Genetic Alterations Distinguish Pigmented Ciliary Adenocarcinomas or Adenomas From Uveal Melanomas（ポスター）	Sukeda A, Mori T, Sekine S., Maeshima A, Furuta K, Suzuki S, Ochiai A.	Boston, USA（北米病理学会）	2015/3/21	国外
頭頸部における希少がんの病理・口頭発表（シンポジウム）	森 泰昌	幕張、千葉（第59回日本口腔外科学会総会）	2014/10/19	国内
早期口腔癌に対する新たな診断法の確立・口頭発表（レクチャー）	森 泰昌	東京（第63回 日本病理学会関東支部会総会）	2014/6/21	国内

頭頸部扁平上皮癌における治療方針の決定に有効なバイオマーカーの探索・口頭発表	森 泰昌	広島（第103回 日本病理学会総会）	2014/4/26	国内
Evaluation of the Hirschsprung's disease model with the labeling for the neural crest derivatives. (口頭)	芝田 晋介	第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会・合同年会	2014/9/29-10/1	国内
網膜芽細胞腫の早期発見と遺伝子検査の意義 (口頭)	鈴木茂伸、吉田輝彦、牛尼美年子、菅野康吉	第59回日本人類遺伝学会	2014/11/22	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
経強膜腫瘍切除術を施行した小児の巨大毛様体黒色細胞腫の1例	相原由季子、助田葵、森泰昌、鈴木茂伸	眼科臨床紀要	2014年12月	国内
角結膜腫瘍－臨床的見地から－	辻英貴	眼科	2014年11月	国内
眼窩悪性腫瘍	辻英貴	日本の眼科	2015年1月	国内
舌・口腔癌からの頸部転移	吉本世一	MB ENT 167:26-33	2014年5月	国内
指導医資格について	吉本世一	頭頸部外科 24(1):27-31	2014年6月	国内
声帯固定の声門上癌T3に喉頭垂全摘を行い前腕皮弁で再建した1例	吉本世一・浅井昌大	喉頭 26:52-56	2014年6月	国内
頭頸部がん治療医の養成の現状と今後の方向について	吉本世一	頭頸部癌 40(3):288-293	2014年10月	国内
Primary intraocular synovial sarcoma of the post retinal detachment operative state	Ito J, Suzuki S, Yoshida A, Mori I.	BMJ Case Rep.	2015Feb. submitted	国外
Expression of EpCAM and prognosis in early-stage glottic cancer treated by radiotherapy.	Murakami N, Mori I, Yoshimoto S, Ito Y, Kobayashi K, Ken H, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Itami J.	Laryngoscope	2014 Nov;124(11)	国外
Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium.	Sukeda A, Mori I, Suzuki S, Ochiai A.	BMJ Case Rep.	2014 Jul 11	国外
Basic study of soft tissue augmentation by adipose-inductive biomaterial.	Yazawa M, Mori I, Nakayama Y, Kishi K.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater.	2015 Jan;103(1):92-6.	国外
Utility of PAX8 mouse monoclonal antibody in the diagnosis of thyroid, thymic, pleural and lung tumours: a comparison with polyclonal	Toriyama A, Mori I, Sekine S, Yoshida A, Hino O, Tsuta K.	Histopathology.	2014 Oct;65(4):465-72	国外
Copy number increase of ACTN4 is a prognostic indicator in salivary gland carcinoma.	Watabe Y, Mori I, Yoshimoto S, Nomura T, Shibahara T, Yamada T, Honda K.	Cancer Med.	2014Jun;3(3):613-22.	国外

Multilayer-omics analysis of renal cell carcinoma, including the whole exome, methylome and transcriptome.	Arai E, Sakamoto H, Ichikawa H, Totsuka H, Chiku S, Gotoh M, <u>Mori T</u> , Nakatani T, Ohnami S, Nakagawa T, Fujimoto H, Wang L, Aburatani H, <u>Yoshida T</u> , Kanai Y.	Int J Cancer.	2014Sep 15;135(6):1330- 42.	国外
Secondary osteosarcoma developing 10 years after chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer.	Yagishita S, Horinouchi H, Yorozu T, Kitazono S, Mizugaki H, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, <u>Mori T</u> , Tsuta K, Sumi M, Tamura T.	Jpn J Clin Oncol.	2014 Feb;44(2):191-4.	国外
Histopathological characteristics of hypervascular cholangiocellular carcinoma as an early stage of cholangiocellular carcinoma.	Sato Y, Ojima H, Onaya H, <u>Mori T</u> , Hiraoka N, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T, Sugihara K, Kanai Y.	Hepatol Res.	2014 Oct;44(11):1119- 29.	国外
Gene expression ontogeny of spermatogenesis in the marmoset uncovers primate characteristics during testicular development.	Lin ZY, Hirano T, Shibata S, Seki NM, Kitajima R; Sedohara A, Siomi MC, Sasaki E, Siomi H, Imamura M, Okano H.	Developmental Biology	2015 Jan	国外
Connectomics: Comprehensive approaches for whole brain mapping.	Shibata S, Komaki Y, Seki F, Inouye MO, Nagai T, Okano H	Microscopy	2015 Feb	国外
Yb Integrates piRNA Intermediates and Processing Factors into Perinuclear Bodies to Enhance piRISC Assembly.	Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki YW, Shibata S, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H, Siomi MC.	Cell Report	2014 Jul	国外

Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes.	Kuroiwa-Numasawa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H	Stem Cell Reports	2014 Apr	国外
Global gene expression analysis following spinal cord injury in non-human primates.	Nishimura S, Sasaki T, Shimizu A, Yoshida K, Iwai H, Koya I, Kobayashi Y, Itakura G, Shibata S, Ebise H, Horiuchi K, Kudoh J, Toyama Y, Anderson AJ, Okano H, Nakamura M	Exp Neurol	2014 Nov	国外
Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition.	Zhang L, Kaneko S, Kikuchi K, Sano A, Maeda M, Kishino A, Shibata S, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Kimura T.	Molecular Brain	2014 Mar	国外
Inflammatory cascades mediate synapse elimination in spinal cord compression.	Takano M, Kawabata S, Komaki Y, Shibata S, Hikishima K, Toyama Y, Okano H, Nakamura M.	J of Neuroinflammation	2014 Mar	国外

IV. 研究成果の刊行物・別刷

経強膜腫瘍切除術を施行した小児の巨大毛様体黒色細胞腫の1例

A case of surgically excised huge melanocytoma of the ciliary body in a child

相原由季子^{1*}・助田 葵²・森 泰昌²・鈴木茂伸¹

Yukiko AIHARA^{1*}・Aoi SUKEDA²・Taisuke MORI²・Shigenobu SUZUKI¹

【要約】 背景：毛様体に発生する黒色細胞腫は非常に稀であり，本邦では10mmを超えるものや小児例の報告がない．今回我々は毛様体腫瘍切除を施行した小児の巨大毛様体黒色細胞腫を経験したので報告する．

症例：12歳，女児．左眼変視を主訴に受診，矯正視力は右眼(1.5)，左眼(0.01)．左眼毛様体に褐色腫瘍を認め，硝子体腔に色素細胞の散布がみられた．腫瘍は長径13mm程度と大きく，水晶体に接していた．経強膜毛様体腫瘍切除術を施行し，病理組織学的診断は黒色細胞腫であった．

結論：毛様体腫瘍は解剖学的特徴から発見されにくく，本症例では初診時より長径13mmと大きかった．毛様体の色素性腫瘍として黒色細胞腫と悪性黒色腫の鑑別が重要であるが，非侵襲的検査では鑑別が困難なことも多い．黒色細胞腫の治療は経強膜腫瘍摘出術が行われるが，悪性黒色腫との組織学的な鑑別については明確に規定されてはならず判断が難しい症例や，悪性転化例の報告もあり，手術後も長期的な経過観察が必須である．

【キーワード】 毛様体，黒色細胞腫，小児，巨大腫瘍，経強膜腫瘍切除術

【Abstract】 Background : To report a case of surgically excised huge melanocytoma of the ciliary body in a child.

Case report : A 12-year-old girl with a pigmented huge tumor of the ciliary body. Numerous pigment granules were presented in the vitreous body. Ultrasound sonography showed the diameter of the tumor was 13mm. Surgically excised tumors were diagnosed as melanocytoma of the ciliary body by histopathological studies.

Conclusions : Although it is important to distinguish between melanocytomas and melanomas, no precise criteria exist, and non-invasive examination of ten cannot distinguish the two. As some cases of the ciliary body melanocytoma transforming into malignant melanomas have been reported, a long period of follow up is necessary after the surgery.

【Keywords】 Ciliary body, Melanocytoma, Child, Huge tumor, Surgical excision

緒言

黒色細胞腫 melanocytoma は良性の色素性腫瘍であり，眼部では視神経乳頭部に発生するものがよく知られている¹⁾．ぶどう膜に発生するものが稀にあるが，その中には虹彩に発生するものが多く，毛様体に発生するものは非常に少ない^{2,3)}．毛様体腫瘍については，その解剖学的

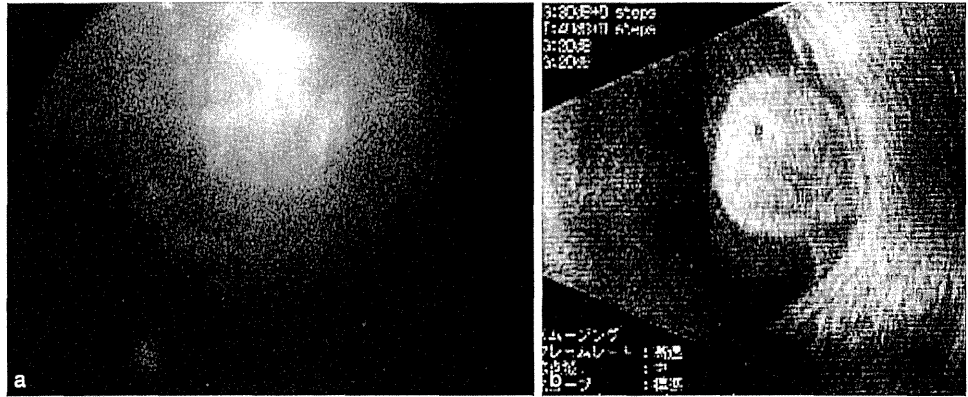
1 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科 Department of Ophthalmic Oncology, National Cancer Center Hospital

2 国立がん研究センター中央病院病理科 Department of Pathology and Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital

*別刷請求先：104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科 相原由季子
(2014年3月10日受理)

図1 初診時の眼底および超音波所見

a: 眼底所見. 上方に色素を伴う球状の隆起病変を認めた.
b: 超音波所見. 基底部より急峻に立ち上がる球状の腫瘤を認めた.



特徴から発見がなされにくい場合も多い。毛様体に発生する黒色細胞腫の報告は、本邦でも数例のみであり^{4,5)}、特に小児例や大きさが10mmを超えるものについては報告がない。今回我々は、毛様体腫瘍切除を施行した小児巨大毛様体黒色細胞腫を経験したので報告する。

症例

【症例】 12歳、女児。

【主訴】 左眼変視。

【現病歴】 1年程前から左眼変視を自覚し、2013年4月近医受診した。毛様体腫瘍を認め悪性黒色腫が疑われ、2013年5月下旬国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科を紹介受診となった。

【既往歴】 特記すべき事項なし。

【家族歴】 特記すべき事項なし。

【初診時所見】 矯正視力は、右眼(1.5)、左眼(0.01)、眼圧は左右差なく正常範囲内であった。左眼の細隙灯顕微鏡検査では、10時半～1時半方向にかけての上方毛様体に褐色腫瘍がみられた(図1a)。虹彩の前弯は明らかではなく、水晶体偏位はなかったが、腫瘍は水晶体に接していた。腫瘍表面には鋸状縁が確認され、腫瘍周囲に限局性の網膜剥離を伴い、硝子体腔に色素細胞の散布を認めた。超音波検査では、長径13mm程度の基底部より急峻に立ち上がる球状の腫瘤を認めた(図1b)。magnetic resonance imaging (MRI) では、T1強調画像で高信号、T2強調画像で低信号を呈した(図2a～c)。computed tomography (CT) では、眼内に高吸収域を呈する腫瘍性病変を認めた(図2d)。右眼には異常所見はなかった。

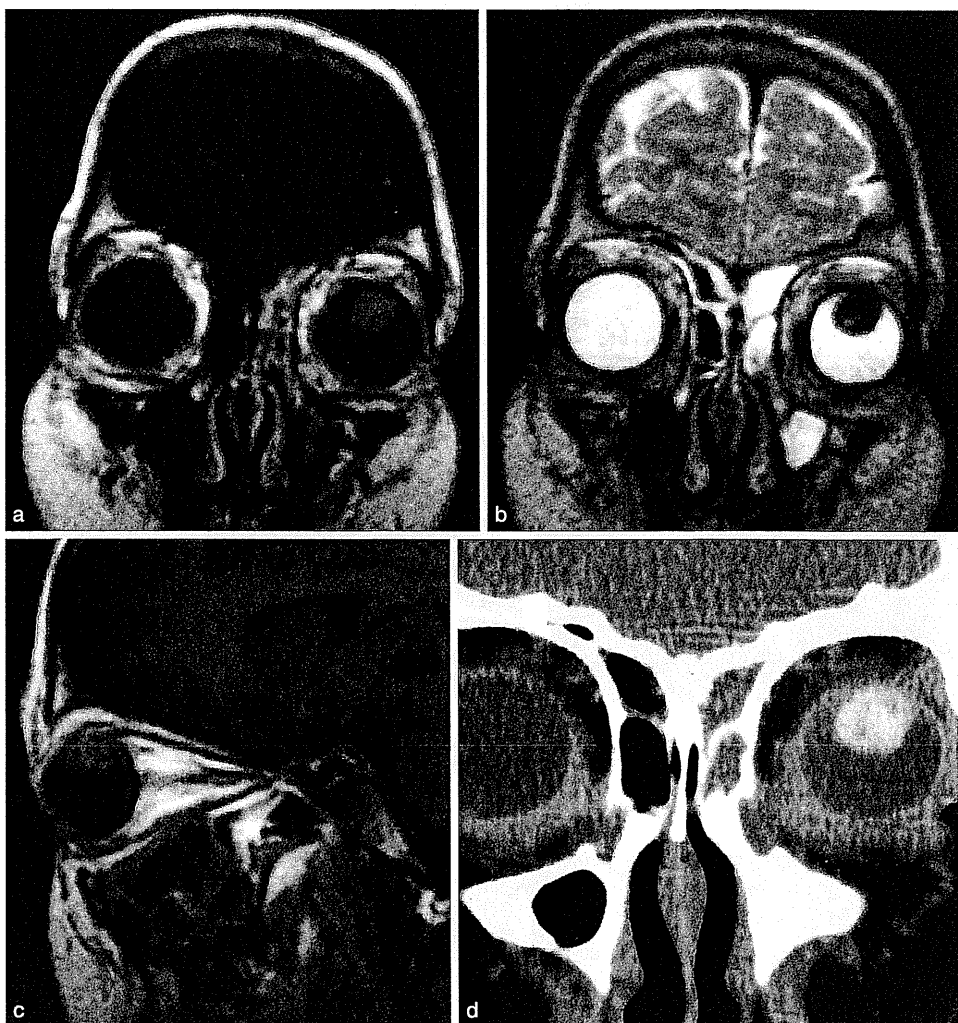
【手術所見および病理組織学的診断】 1ヵ月の経過で腫瘍は増大し、悪性腫瘍の可能性が考えられた。眼球温存希望が強く、眼球摘出は極力避けることを希望された。

針生検では検体量が十分に得られず確定診断に至らない可能性があること、また悪性腫瘍の場合に腫瘍細胞の散布から転移を生じる危険性があることも考慮し、合併症や二期の眼球摘出の可能性も十分に説明した上で、2013年7月全身麻酔下に経強膜毛様体腫瘍切除術を施行した。輪部基底とした15mm大の強膜半層弁を作成後、2mm程度内側に強膜切開を行い、虹彩は扇状切除とし、強膜とともに腫瘍を一塊で摘出した。強膜半層弁を戻し結膜縫合を行い、手術終了とした(図3)。

腫瘍は充実性、黒色調であり、13×10×8mm大であった。病理組織学的には、腫瘍は毛様体間質内にあり、小型の核小体を伴う腫大核と、褐色色素を密に内包する豊富な胞体を有する多角形細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞の異型は軽度であり、核分裂像は目立たず、Ki-67陽性率は5%未満であった。表層毛様体部の色素上皮と腫瘍の連続性はみられなかった。免疫組織染色では、SOX10(+), S-100(+), Melan A(+), HMB45(+), EMA(-), BRAF-V600E(-)であった。以上より、良性腫瘍である黒色細胞腫と診断した。虹彩および強膜への進展や脈管浸潤はなく、断端陰性であった(図4)。

【経過】 術直後は、角膜浮腫、前房および硝子体出血を認め、一時的に低眼圧であった。角膜浮腫と前房出血は徐々に改善し、術後7日目には水晶体および虹彩の観察が可能になり、眼圧も安定した。硝子体出血は遷延し、眼底観察困難の状態が続いた。超音波検査では胞状の網膜剥離は認めず、網膜下および硝子体血腫が疑われた。病理組織学的診断で悪性腫瘍が否定されたため、術後24日目に眼底の観察および視機能回復を目的とした硝子体手術を他院にて行った。網膜は復位し眼底の観察も可能となったが、広範な網膜変性もあり光覚なしとなっている。現在慎重に経過観察を行っており、現時点では腫瘍の再発は認めていない。

図2 初診時のMRIおよびCT所見
 a: 頭部MRI T1 強調画像(冠状断).
 b: 頭部MRI T2 強調画像(冠状断).
 c: 頭部MRI T1 強調画像(矢状断).
 T1 強調画像で高信号, T2 強調画像で低信号を呈した.
 d: 頭部 CT (冠状断). 眼内に高吸収域を呈する腫瘤性病変を認めた.



考按

毛様体に発生する腫瘤性病変には、嚢胞、嚢腫、母斑、腺腫、腺癌、黒色細胞腫、悪性黒色腫、平滑筋腫、髓様上皮腫、神経鞘腫、血管腫、転移性腫瘍などが挙げられる^{4,5)}。本症例では、上方の毛様体に球状の褐色腫瘤があり、硝子体腔に色素細胞の散布を認め、色素性腫瘍が第一に考えられた。毛様体に生じる色素性腫瘍として、黒色細胞腫と悪性黒色腫の鑑別が重要であるが、検眼鏡の所見や画像所見などでは鑑別が困難なことも多い。

毛様体黒色細胞腫は、発症平均年齢は50歳(0~90歳)で、片眼性であり、人種差はないと報告されている^{6,7)}。検眼鏡の所見では、茶褐色~黒色の腫瘤がみられ、細胞間の結合が弱いため色素性顆粒の散布を生じやすいこと

が特徴とされている。良性疾患であるが増大速度は速いことがある。栄養血管や出血の有無、周囲組織への浸潤などは悪性黒色腫を疑う所見である。本症例では増大傾向はあるものの他の悪性を疑う臨床所見はなかった。

毛様体腫瘍はその解剖学的特徴から発見がなされにくいことが多く、腫瘍の増大による水晶体の圧排や、緑内障の出現、白内障の進行などの併発症状を伴う症例も多い⁵⁾。本症例では腫瘍の増大が速く、白内障を生じる前に受診することになった。また、虹彩の圧排が軽度であったため、緑内障も生じなかったと考えられる。

超音波検査では悪性黒色腫に典型的なマッシュルーム状の隆起ではなく急峻に立ち上がる球状の腫瘤であり、良性腫瘍の可能性が示唆された。MRIではT1強調画像で高信号およびT2強調画像で低信号であったが、悪性黒色腫以外の毛様体腫瘍でもみられる非特異的所見と判

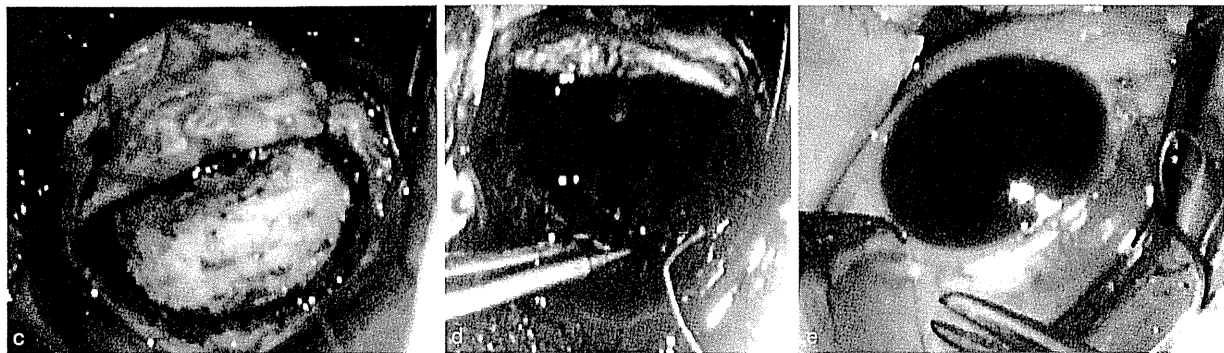
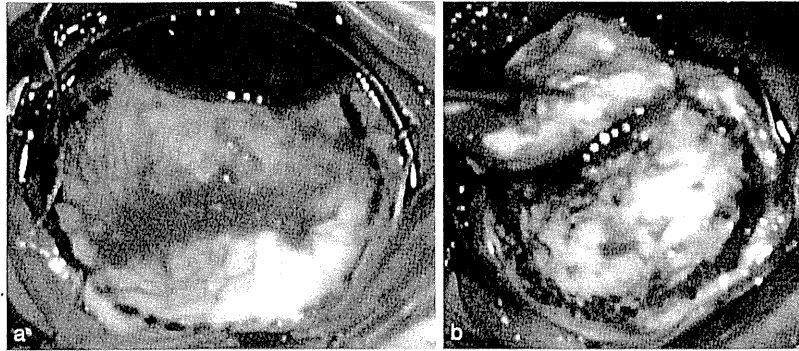


図3 術中所見

a: 強膜半層弁を作成する位置にマーキングを置いた. b: 輪部基底とした 15mm 大の強膜半層弁を作成し, ジアテルミーを行った. c: ジアテルミー凝固跡に沿って強膜切開を行った. d: 虹彩および強膜とともに腫瘍を一塊に摘出した. e: 強膜半層弁を戻し結膜縫合した.

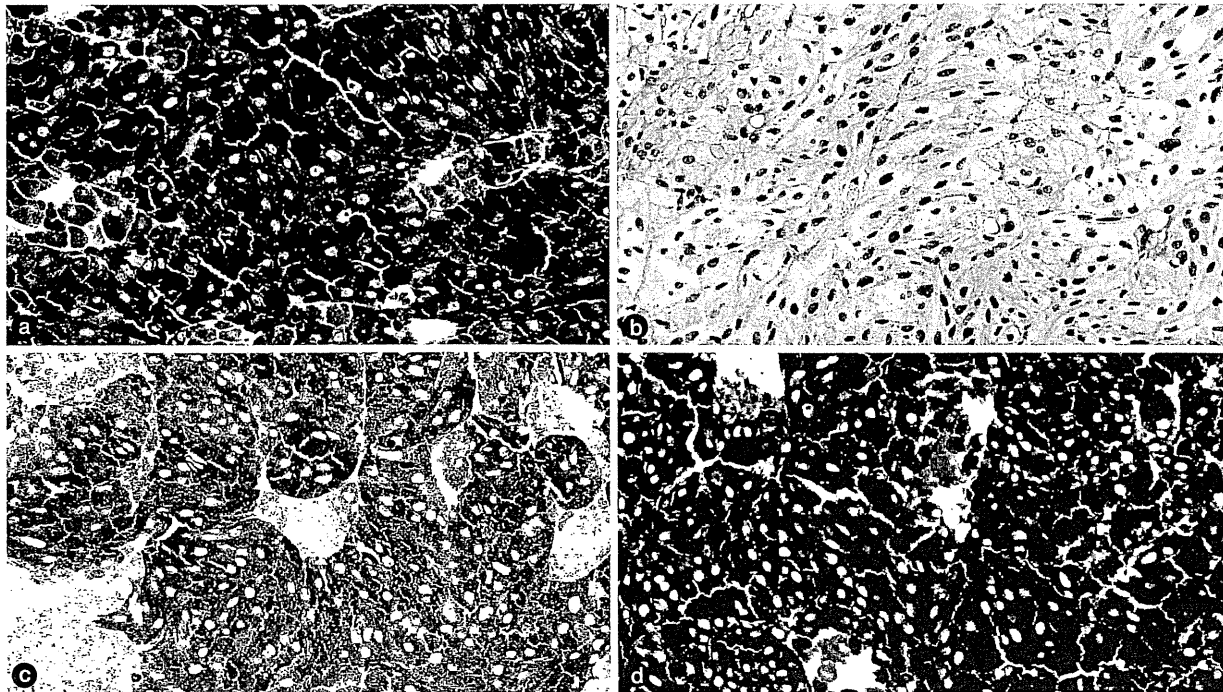


図4 病理組織所見

a: HE 染色. 豊富な褐色色素を有する多角形細胞の密な増生. メラノファージの出現を伴う. b: HE 染色 (脱メラニン後). 細胞質は広く, 細胞境界は比較的明瞭である. 核は大小不同を呈するが, 核分裂像は指摘できない. c: Ki-67, Giemsa カウンター染色. 陽性像は 1~5% 以下であった. d: S-100, Giemsa カウンター染色. 核に陽性像を認める.

断した。近年、N-isopropyl-p[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP)を使ったsingle photon emission CT(SPECT)が陰性であることが悪性黒色腫との鑑別に有用であることが報告されている⁸⁾。IMP-SPECT検査は、被曝を伴う検査であり、未成年に対する有効性は確立していないこと、腫瘍切除を行うのであれば確定診断ができるため、行わなかった。

治療は、腫瘍の全摘出が第一選択であり、経強膜虹彩毛様体腫瘍切除が行われる。腫瘍径が小さい場合は切除が比較的容易に行えるが、腫瘍径が大きくなると手術は困難であり、合併症も増加する。手術の際には、可能な限りその後の視機能の維持に努めることが望ましいが、悪性黒色腫の可能性も常に念頭に置くべきであり、病理組織学的診断が悪性であった場合の対応につき術前より十分にインフォームドコンセントを得ておくことが重要である。今回は結果的に良性であったが、病理検査で悪性の結果であった場合には改めて眼球摘出を行うことを事前に説明し、同意を得た上で、腫瘍は一塊として切除し腫瘍細胞が極力散布されないよう配慮して手術を行った。また、黒色細胞腫については悪性転化の報告もあり^{5,9)}、切除後も長期的な経過観察が必要である。

病理組織学的診断については、腫瘍細胞の異型は軽度で核分裂像は目立たず、Ki-67陽性率は5%未満であったことから、良性腫瘍と判断した。しかしながら、黒色細胞腫と悪性黒色腫の組織学的な鑑別については明確に規定されておらず、悪性黒色腫の可能性を完全に否定することは難しいため、手術後も長期的な経過観察が必須

である。

毛様体に発生した黒色細胞腫について、本邦では小児例や大きさが10mmを超えるものについては報告がない。今回我々は腫瘍切除を行うことで診断し得た小児の巨大毛様体黒色細胞腫を報告した。稀な疾患ではあるが、毛様体腫瘍の場合には、良性疾患の可能性も考慮し、腫瘍の大きさのみで直ちに眼球摘出を行うのではなく腫瘍切除を考慮することが重要と考えられた。

文献

- 1) Shields JA, Demirci H, et al : Melanocytoma of the optic disk : a review. *Surv Ophthalmol* 51 : 93-104, 2006.
- 2) Esmaili DD, Mukai S, et al : Ocular melanocytoma. *Int Ophthalmol Clin* 49 : 165-175, 2009.
- 3) 箕田健生, 佐野秀一 : 黒色細胞腫. 箕田健生(編) : 眼内腫瘍. 金原出版, 東京, 38-42, 1999.
- 4) 小堀 朗, 田中朋子, 他 : 虹彩毛様体切除を行った毛様体黒色細胞腫の1例. *臨眼* 54 : 633-636, 2000.
- 5) 塩田伸子, 吉野 啓, 他 : 緑内障を合併した毛様体黒色細胞腫の2例. *臨眼* 60 : 345-351, 2006.
- 6) Frangieh GT, el Baba F, et al : Melanocytoma of the ciliary body : presentation of four cases and review of nineteen reports. *Surv Ophthalmol* 29 : 328-334, 1985.
- 7) LoRusso FJ, Boniuk M, et al : Melanocytoma (magnocellular nevus) of the ciliary body : report of 10 cases and review of the literature. *Ophthalmology* 107 : 795-800, 2000.
- 8) 後藤 浩 : ぶどう膜悪性黒色腫の診断. *日本の眼科* 71 : 1077-1080, 2000.
- 9) Bhorade AM, Edward DP, et al : Ciliary body melanocytoma with anterior segment pigment dispersion and elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 8 : 129-133, 1999.

綜 説

角結膜腫瘍—臨床的見地から—

辻 英貴*

はじめに

角膜や結膜は、眼科医であれば最も見慣れている部位のひとつであるが、一般眼科医がいざ腫瘍に遭遇した際、どう考えたらよいのかと難渋してしまう場面もあると思われる。本稿では、角結膜に生じる主な腫瘍について誌面の許す限りにおいて部位別に挙げていき、その臨床的特徴を中心に、筆者が経験した症例を交えながら概説していくこととする。

1 角膜腫瘍

角膜にも上皮細胞、実質細胞、内皮細胞と各部位に細胞が存在するが、実質、内皮からは腫瘍はまず発生しない。上皮細胞から前癌段階である異形成の報告¹⁾などがあるが、外傷後などのごくまれな場合が多く、ocular surface squamous neoplasia (OSSN)の角膜病変のほとんどは、結膜や輪部から角膜に浸潤したもの(図1)である。過去の報告²⁾でも、結膜上皮性新生物のうち結膜に局限するものは25%のみで、72%においては角膜浸潤を伴っている。

2 輪部腫瘍

結膜輪部は結膜と角膜の移行部、角膜輪部は角膜と強膜の移行部で、前者は後者よりも約1 mm前方に位置する。これら輪部に生じやすいのは、デルモイド(図2)が代表で、これは先天性のものであり乳幼児に生じる。類皮嚢胞(dermoid cyst)は、表皮様の角化重層扁平上皮によって裏装された先天性の嚢胞であり、嚢胞壁に皮膚付属器(脂腺、汗腺、毛包など)や脂肪を有する。皮膚付属器が存在しない場合には類表皮嚢胞(epidermoid cyst)の診断となる。治療はトレパンなどを用いての嚢胞の全摘であり、嚢胞壁を残して再発を生じないようにする。欠損部は通常、新鮮もしくは保存角膜による角膜部分移植を施行する。角膜に根を張ることによる強い角膜乱視や遠視性不同視によって多くは既に弱視となっていることが多く、その場合には事前に、腫瘍切除後においても視力予後は期待できないことを家族に伝えることは大切である。

上皮系の腫瘍ではOSSNが好発するが、これは結膜腫瘍のほうでまとめて述べる。

まれに乳児～小児の輪部にxanthogranulomaを生じることがある³⁾。通常は黄色調の単結節で、デルモイドとの違いは角膜に根を張る様子ではなく覆いかぶさるような浸潤形態を取る。正確な細胞起源は不明で反応性肉芽腫性病変と考えられている。病理所見では脂質を貪食した組織球浸潤、

* Hideki TSUJI がん研有明病院眼科(東京都江東区)

◎ey words: 角結膜腫瘍, 輪部腫瘍, 涙丘腫瘍, OSSN, 悪性リンパ腫, 色素性腫瘍



図1 耳側輪部に生じた OSSN(95歳女性)
角膜病変は輪部からの浸潤。部位によって CIN1, 2, 3が混在していた。

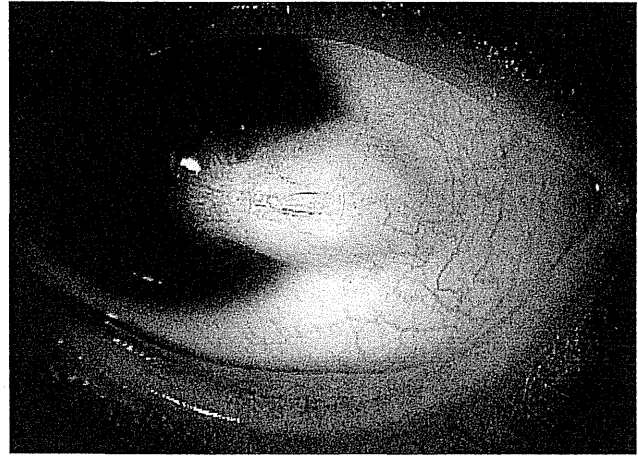


図2 耳側輪部に生じたデルモイド(10歳女性)
毛包を含有している。



図3 鼻側輪部～球結膜の xanthogranuloma(38歳男性)

リンパ球, Touton 型巨細胞が特徴的で, 組織球マーカーの CD68 が陽性となる。図3に成人男性に生じた輪部の xanthogranuloma を呈示する。幼児以上の年齢に生じることはごくまれである。

3 結膜腫瘍

結膜に生じる腫瘍には多種多様な病変がある。良性腫瘍では乳頭腫や母斑, 悪性では悪性リンパ腫, 結膜上皮由来の扁平上皮癌およびそこまで浸潤していない上皮内癌, 悪性黒色腫などが代表となる。結膜上皮のみならず, 上皮下には, 漿液腺や粘液腺などが存在し, 腫瘍発生の母地となる。すなわち Wolfring 腺や Krause 腺などの腺組織

由来の腫瘍が生じることがある。以下, 各疾患別にそれぞれの特徴を述べていく。

乳頭腫

乳頭腫は成人の結膜良性腫瘍の代表である。モコモコとした柔らかいピンク色の血管に富む腫瘤で, 綿棒などで触るとフニャリとした可動性があり, 根本の部分にて正常結膜に繋がっている(図4)。治療は切除である。乳頭腫は HPV (human papilloma virus) 6型や 11型⁴⁾, またより悪性化傾向の強い 16型⁵⁾⁶⁾や 18型⁶⁾などとの関連の報告もあり, 再発, 多発を生じやすい。病理にて inverted type の場合, 鼻腔に生じる症例では浸潤傾向や悪性化が知られているが, 結膜発生の場合はその傾向は少ない⁷⁾。

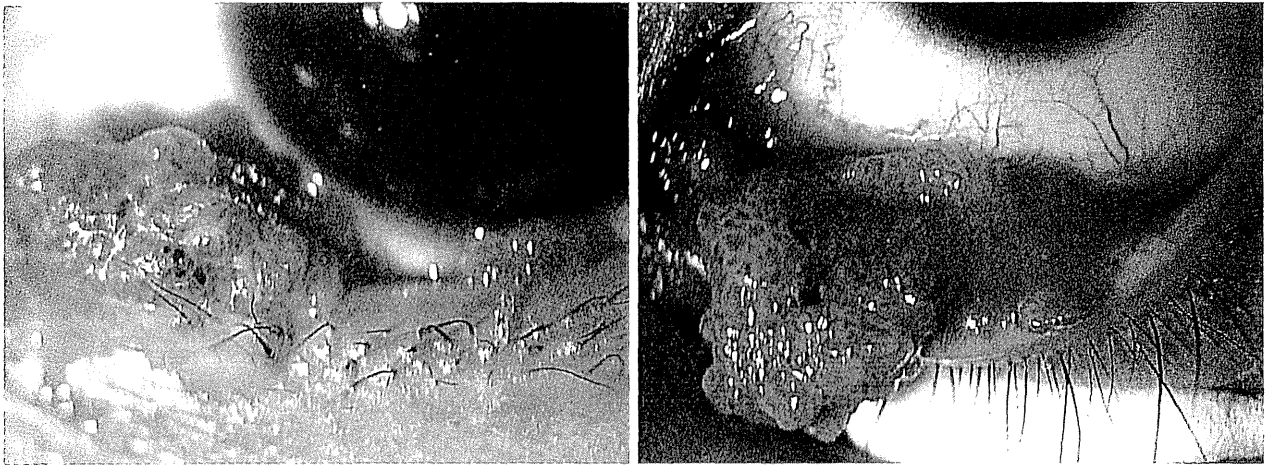


図4 耳側下方円蓋部～瞼結膜から発生した乳頭腫(27歳男性)

2 Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) |

扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC), 結膜上皮内新生物 (conjunctival intraepithelial neoplasia : CIN) など, 結膜には上皮由来の悪性腫瘍が発生し, 両者を合わせて OSSN と総称する⁸⁾。

CIN は腫瘍細胞が基底膜を越えておらず上皮内に留まるもので, 基底膜を破った浸潤がんが SCC であり, SCC は CIN が母体となると考えられている⁹⁾。細隙灯顕微鏡所見では, 茎のない固着した形状 (sessil) が多く, 血管に富む打ち上げ花火様所見が特徴 (図1) で, 角化による白斑を伴うこともある。SCC と CIN との鑑別は外観では難しく, 切除後の病理にて診断が確定する。OSSN にはさまざまな程度のもが含まれ, 上皮内浸潤の程度によって CIN のグレード 1~3 に分けられ, CIN3 では上皮内全層に腫瘍細胞が存在する。結膜においては SCC よりも CIN の頻度が高い¹⁰⁾。好発部位は輪部のうち水平方向, 特に鼻側¹¹⁾に多く, 結膜に限局するものは 25% のみであり, 72% は角膜浸潤を伴う²⁾。ここは瞼裂にあたるので日光に最も曝されているところであり, 紫外線による影響¹²⁾と考えられている。また, まれではあるが瞼結膜にも生じる (図5)。皮膚粘膜移行部にも生じやすいが, これも紫外線が影響している可能性がある。

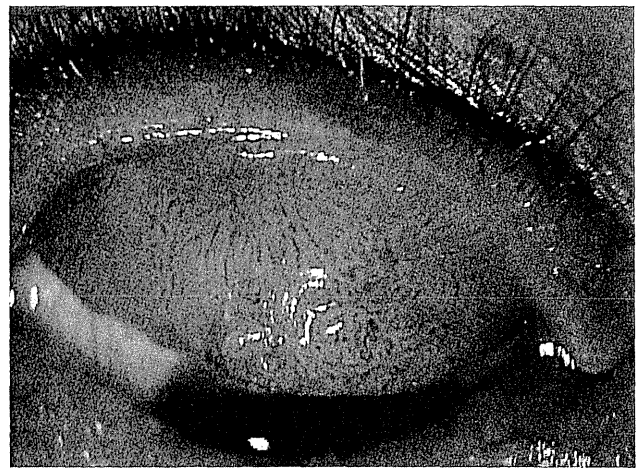


図5 上眼瞼結膜に生じた SCC(79歳男性)

治療は切除が基本であるが, 特に CIN で基底膜を越えておらず上皮内にとどまる場合には, 点眼治療の対象となり, 自家製剤によるマイトマイシン C (MMC) 点眼やインターフェロン (IFN) α -2b などを用いる¹³⁾。MMC 点眼では, 0.04% の 4 回/日を 1 週間点眼して翌週は休薬, これを 1 コースとし, 2 コースを行い, 効き目がなかった場合にはさらに順次コースを追加していく方法¹⁴⁾など, 施設によってさまざまであり, いまだ確立された使用方法はない。筆者は副作用で中止にならないければ通常上記を 3 コース施行している。IFN α -2b の治療は通常 100 万単位/mL のものを 1 日 4 回の点眼とするが, MMC に比べて副作用が軽度なため, 半年から 1 年以上にわたって長期間使用することもある。



図6 右眼下方円蓋部外側の lobular capillary hemangioma(60 歳女性)

瞼裂から外に突出し、円蓋部で結膜に繋がっていた。

3 血管系腫瘍

1) 毛細管血管腫 capillary hemangioma

乳幼児に生じるものは女児に多く、イチゴ状血管腫とも呼ばれ、血管内皮細胞の増殖とアポトーシスによる消褪が特徴で、生後数週内に出現、1年以内とりわけ生後半年ほどは急速に増大し、多くはその後7歳頃までに自然消褪する。治療は、ステロイドの点眼や局所注射および内服、切除であるが、自然消褪傾向があることを考慮に入れながら治療にあたるべきで、経過観察(wait and see policy)も重要な選択肢のひとつである。ただし腫瘍が角膜を覆う可能性がある場合には、視性刺激遮断弱視防止のために治療を躊躇すべきではない。近年では propranolol の内服および点眼¹⁵⁾やβブロッカーの内服や点眼¹⁶⁾が有効であるとされている。近年の報告では、ステロイドよりもβブロッカーのほうがより効果的であったというメタアナリシスの報告がある¹⁷⁾。

成人の capillary hemangioma は“acquired”もしくは“lobular capillary hemangioma”¹⁸⁾と呼ばれ、眼瞼の皮膚に多く生じ、結膜にもまれではあるが生じる¹⁹⁾。図6に成人の lobular capillary hemangioma の症例を呈示する。

2) 海綿状血管腫 cavernous hemangioma

海綿状血管腫は生後4~10週の末梢血管系の形成期における異常で生じる静脈類似の血管腔が増

生する血液貯留性病変である。成長期などにかけてゆっくりと増大し、消褪はせず、治療は切除である。

3) 化膿性肉芽腫 pyogenic granuloma

結膜を切開する過程を含んだ眼部手術の後に多く生じる。斜視、翼状片、網膜剝離、霰粒腫の切開や眼瞼腫瘍手術、眼球摘出術などの後に生じる。すなわち切除後の生体反応として生じることがほとんどであり、眼部手術の既往に対する問診が大切である。何の既往もないと患者が話すこともあるが、本人が気づかない傷や、外傷の既往を忘れていている場合などが多いと推測される。治療は完全切除と正常組織に繋がっている根部の完全焼却である。図7に結膜悪性黒色腫の切除後に生じた症例を呈示する。

血管性腫瘍の概念は近年、病変を腫瘍と奇形とに分ける方針の ISSVA 分類²⁰⁾に統一する方向に変わってきている。ISSVA 分類においては、たとえば海綿状血管腫は、真の腫瘍ではないとされ、静脈瘤などと同列に「静脈奇形」(venous malformation)に分類される。分類法として優れているが、治療に関してはそれぞれの臨床病態を鑑みたくて計画を立てていく必要がある。

4 悪性リンパ腫

眼部に生じる悪性リンパ腫のほとんどは非ホジキンリンパ腫のB細胞性のもので、中でも

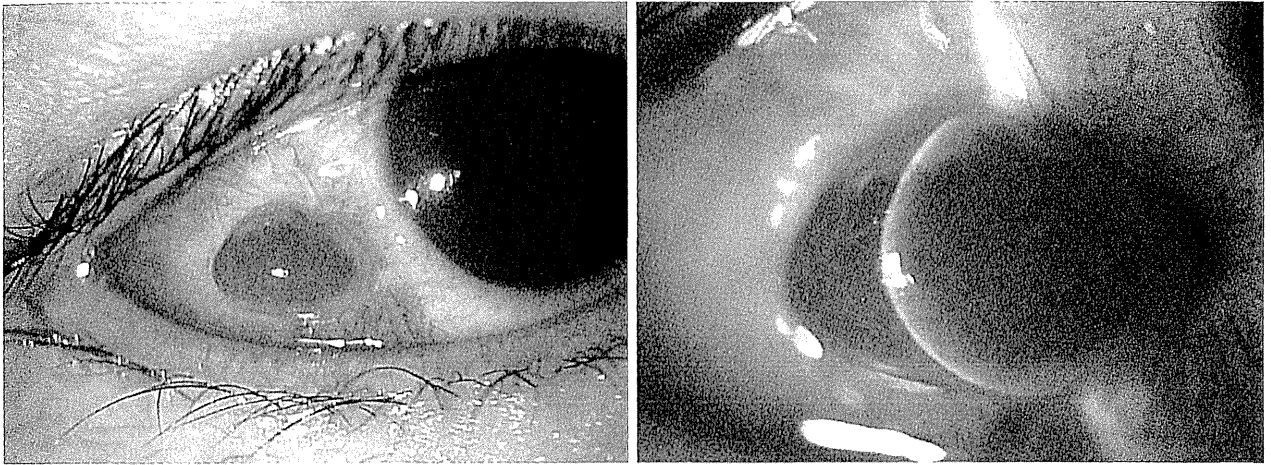


図7 球結膜悪性黒色腫切除後に生じた pyogenic granuloma(52 歳男性)

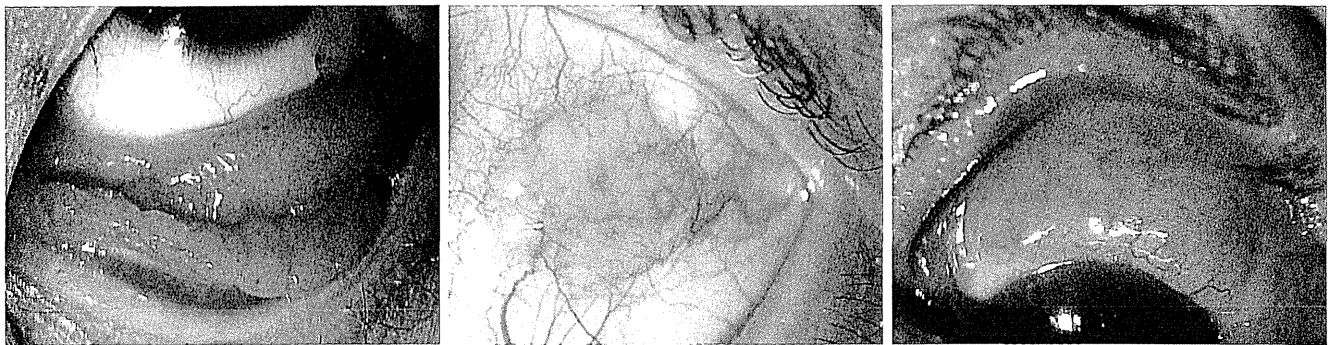


図8 MALTリンパ腫

左：下方円蓋部を中心としたサーモンパッチ状の典型例。
中：球結膜に局限した例。
右：びまん性の例で、眼窩まで病変は存在していた。

MALTリンパ腫は、結膜の悪性腫瘍のうち最高頻度のものである。正式名は extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (粘膜関連リンパ組織型節外性濾胞辺縁帯リンパ腫)²¹⁾であり、粘膜とリンパ球の複合組織である mucosa-associated lymphoid tissue : MALT から生じる悪性リンパ腫で、結膜も粘膜のひとつであり、conjunctiva-associated lymphoid tissue : CALT が発生母地となっている。特徴はサーモンピンクの色調を呈し、最も多いのは円蓋部を埋めるような形態(図8)である。パッチ状に張り付く例や、眼球周囲を取り巻くもの、また眼窩側に連続しているものなどさまざまな形態をとるが、悪性リンパ腫の特徴である、「molding」すなわち鋳型を作るように隙間を埋めていくびまん性増殖形態を示す症例が多いことは

重要である。病理所見としては、胚中心細胞類似細胞 centrocyte-like cell (CCL) や単球様B細胞 monocytoid B cell, などの腫瘍細胞から構成され、形質細胞への分化がみられることもある。固有のマーカーはなく、熟練した病理医であっても病理像のみからは診断確定に至らないことも多く、生検の検体を生のままでフローサイトメトリーやサザンブロット法による遺伝子再構成などの補助検査を行うことが肝要である。一般にリンパ系腫瘍の場合には、手術治療は選択にはならず、全身ステージングの後、放射線治療や化学療法を施行するが、MALTリンパ腫には化学療法よりも圧倒的に放射線照射の効果のほうが期待できる。また近年、B細胞性リンパ腫に対する放射性免疫治療として、イットリウム(⁹⁰Y)イブリティモマブ(ゼヴァリン®)の有効性が報告されている²²⁾。もと

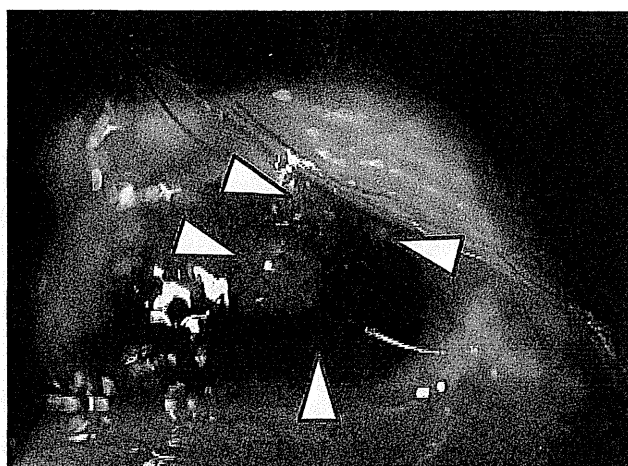
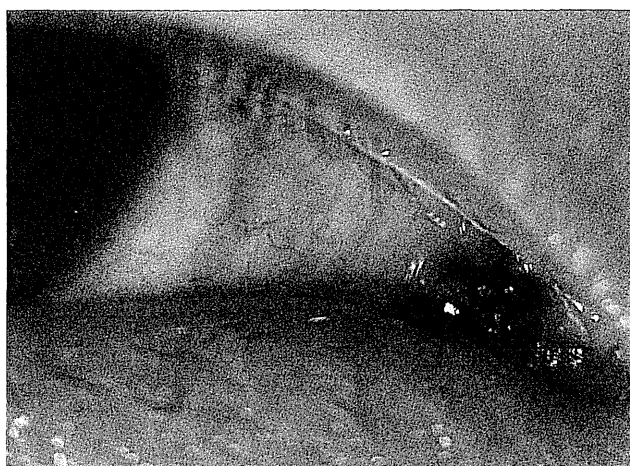


図9 涙丘部の母斑(40歳女性)
蛙の卵に似たシストが存在している(矢頭)。

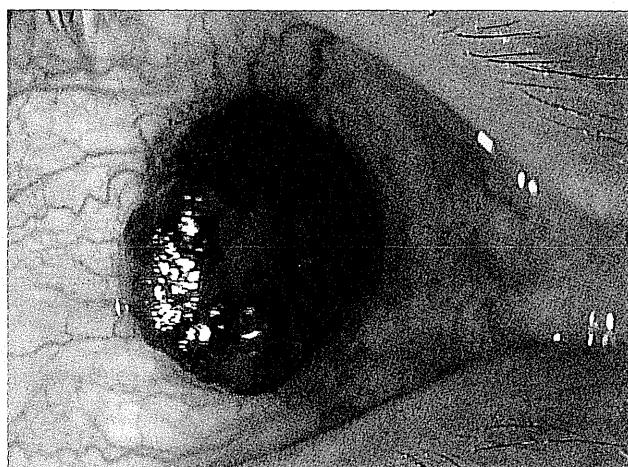
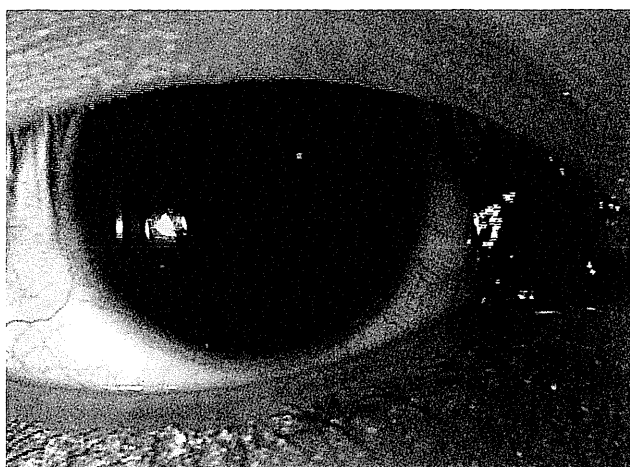


図10 球結膜鼻側の母斑より生じたMM(32歳男性)
元々はホクロであった。

もと放射線感受性が強い腫瘍に対する、イットリウムから放出される β 線によるB細胞を狙った治療方法である。なお、結膜に腫瘍が存在しても眼窩側に伸びている場合には、眼窩内から結膜側に進展してきている可能性もあり、必ず眼窩のMRIを施行して病変の広がりを確認する必要がある。

5 色素性腫瘍

母斑(nevus)、後天性メラノーシス(primary acquired melanosis : PAM) および悪性黒色腫(malignant melanoma)などがその中心疾患である。いずれもメラノサイトの持つメラニンにより黒色調を呈するが、色素に乏しく色の薄いものもある。母斑(図9)は、茶褐色でカエルの卵のよう

に透明な小さなシストを含有していることが多く、悪性化はまれにみられる(図10)。PAMは、びまん性の色素病変で通常盛り上がりはみられず、段階的に mild PAM, moderate PAM, severe PAM に分類される。母斑、PAM、悪性黒色腫それぞれの鑑別において臨床上で最も重要なのは腫瘍の境界域の様子と腫瘍の高さである。母斑は境界がわかりやすく、通常は孤発しておりびまん性になっているものはほとんどない。一方、PAMはびまん性が多く、severe PAMは通常、腫瘍の厚みにより色素量が増して黒さが目立ち、ごく初期の悪性黒色腫のカテゴリーとしばしば重複する。大切なのは、隆起性の変化すなわち高さであり、悪性黒色腫では腫瘍が盛り上がり高さをも有して

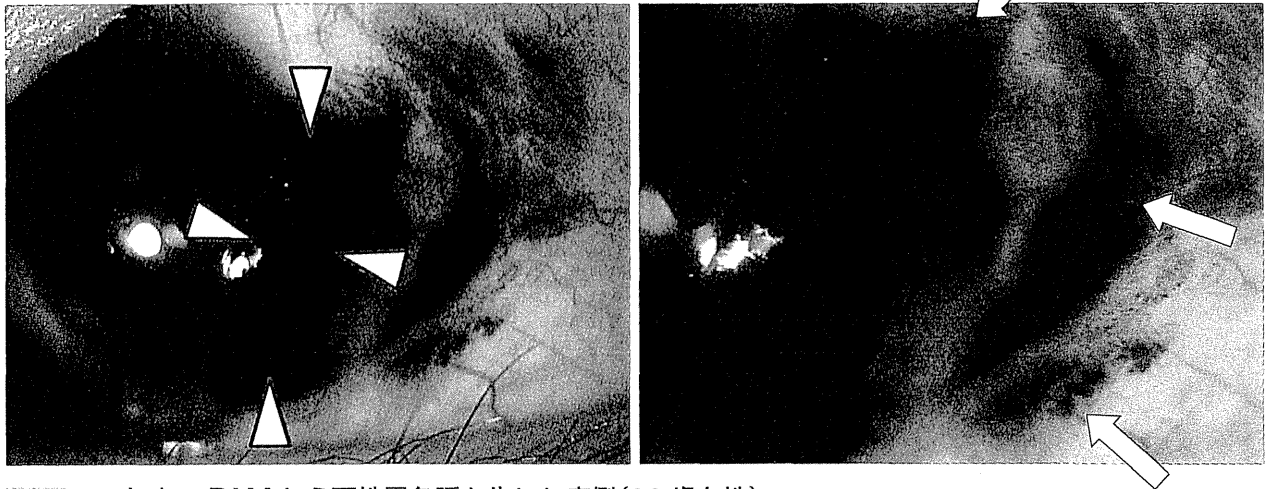


図11 30年来のPAMから悪性黒色腫を生じた症例(36歳女性)
隆起する矢頭部は悪性黒色腫，平坦な矢印部はPAMであった。

しっかりとした腫瘤を形成するものが多い。PAMからの発生の場合、びまん性に存在していた色素病変の一部に盛り上がりを生じて黒さが増した部位が悪性黒色腫へと変化していることが多い(図11)。

PAMは、without atypiaもしくはwith mild atypiaのうちは大丈夫であるが、PAM with severe atypiaからは13%が悪性黒色腫に進展すると報告されている²³⁾。

皮膚科領域では深部への浸潤として潰瘍形成が重要視されているが、結膜の悪性黒色腫においても、所属リンパ節転移および遠隔転移の危険因子になっていると報告されている²⁴⁾。治療は切除で、断端に冷凍凝固を施行し、欠損部は必要に応じて羊膜などを用いて再建を行う。PAMに対しては、MMCやIFN α -2bなどの点眼治療も用いられている。臨床予後因子として、再発に関しては、腫瘍の1象限以上にわたる存在、0.5 mm以上の厚み、多発発生が有意に関連しており、また転移に関しては、腫瘍の厚さ0.5 mm以上、周囲への浸潤傾向、再発の有無については有意に関連していたという報告がなされている²⁵⁾。

6 分泌腺由来の腫瘍

結膜下には副涙腺であるWolfring腺とKrause腺が存在し、腫瘍の発生母地となり得る。

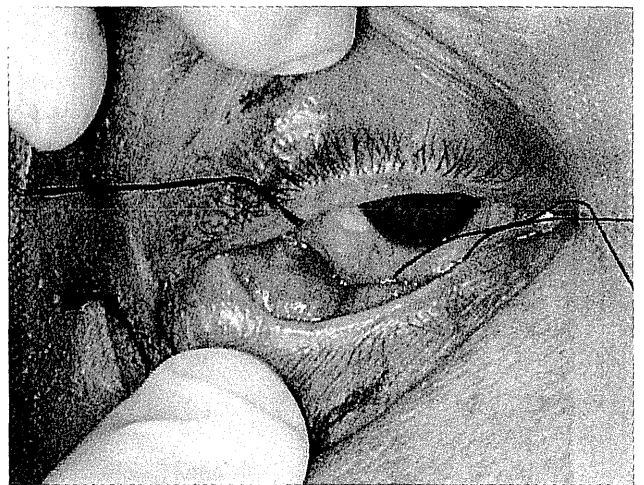


図12 下眼瞼結膜外側の多形腺腫(64歳男性)

Wolfring腺は瞼板の眼窩側断端近傍に存在する結膜下の漿液腺で、Krause腺は円蓋部結膜下に存在する漿液腺である。良性では多形腺腫、悪性では腺癌などを生じるが両者ともにまれである。図12にWolfring腺由来と類推された多形腺腫を示す²⁶⁾。

7 その他の腫瘍

結膜に生じる腫瘍は多種多様で枚挙にいとまがなく、上記疾患以外にも、線維性腫瘍、神経性腫瘍、筋原性腫瘍などが原発として、またデルモイド以外の分離腫として、デルモリポーマ、骨性分離腫涙腺分離腫、respiratory choristoma、混合