

イヌとネコの眼球腫瘍のWHO分類と問題点

田中浩二

日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

Contents

- 眼球について
 - 発生学
 - イヌとサルの比較組織学
- WHOの眼球腫瘍分類
 - 各構成組織を発生母地とする腫瘍
 - イヌの melanocytoma / melanomaについて
- 疑問点・問題点
 - いろいろ

眼球の発生

- 眼は中枢神経系？

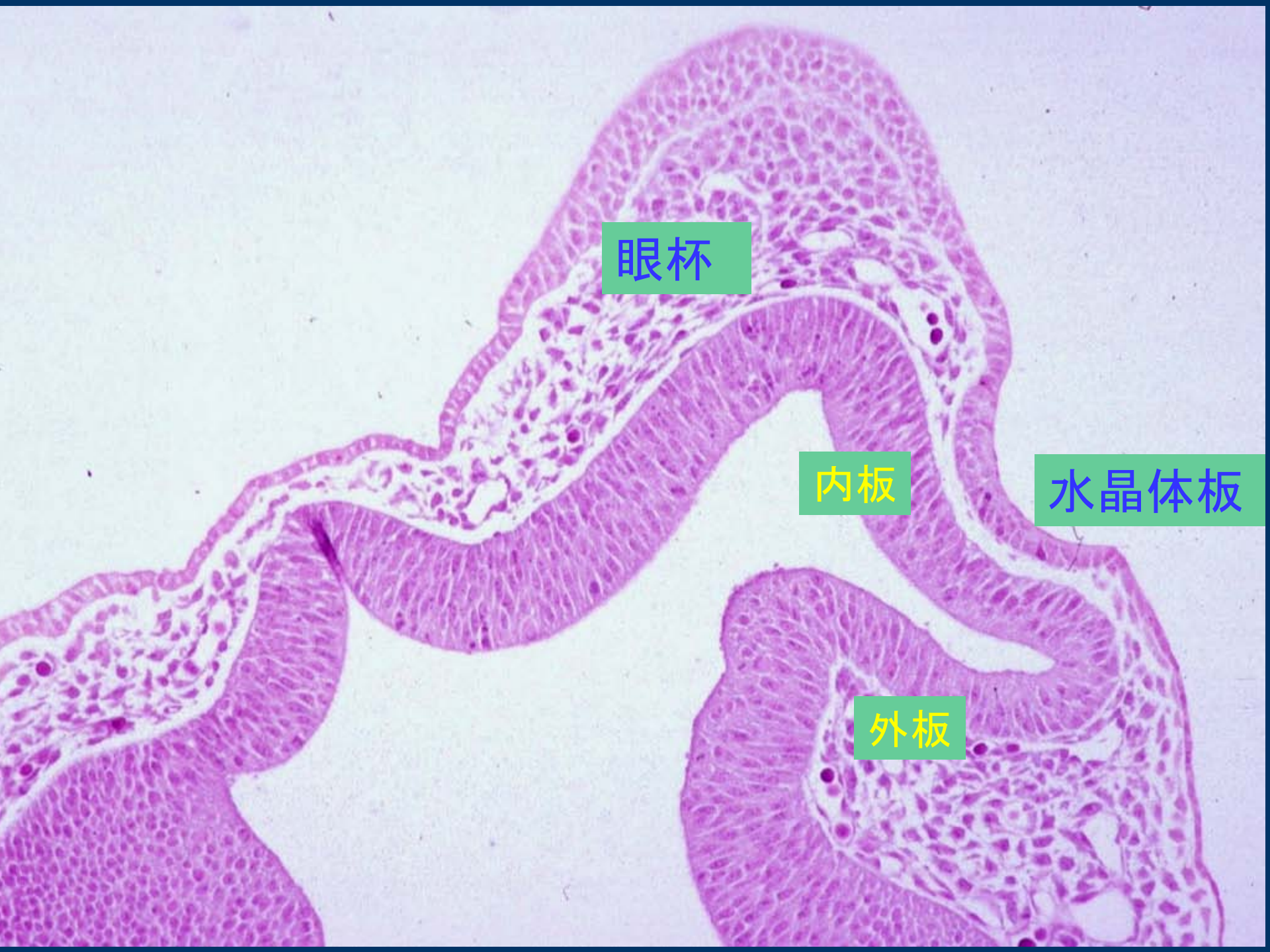


眼球

神經管

眼球

1.0 mm

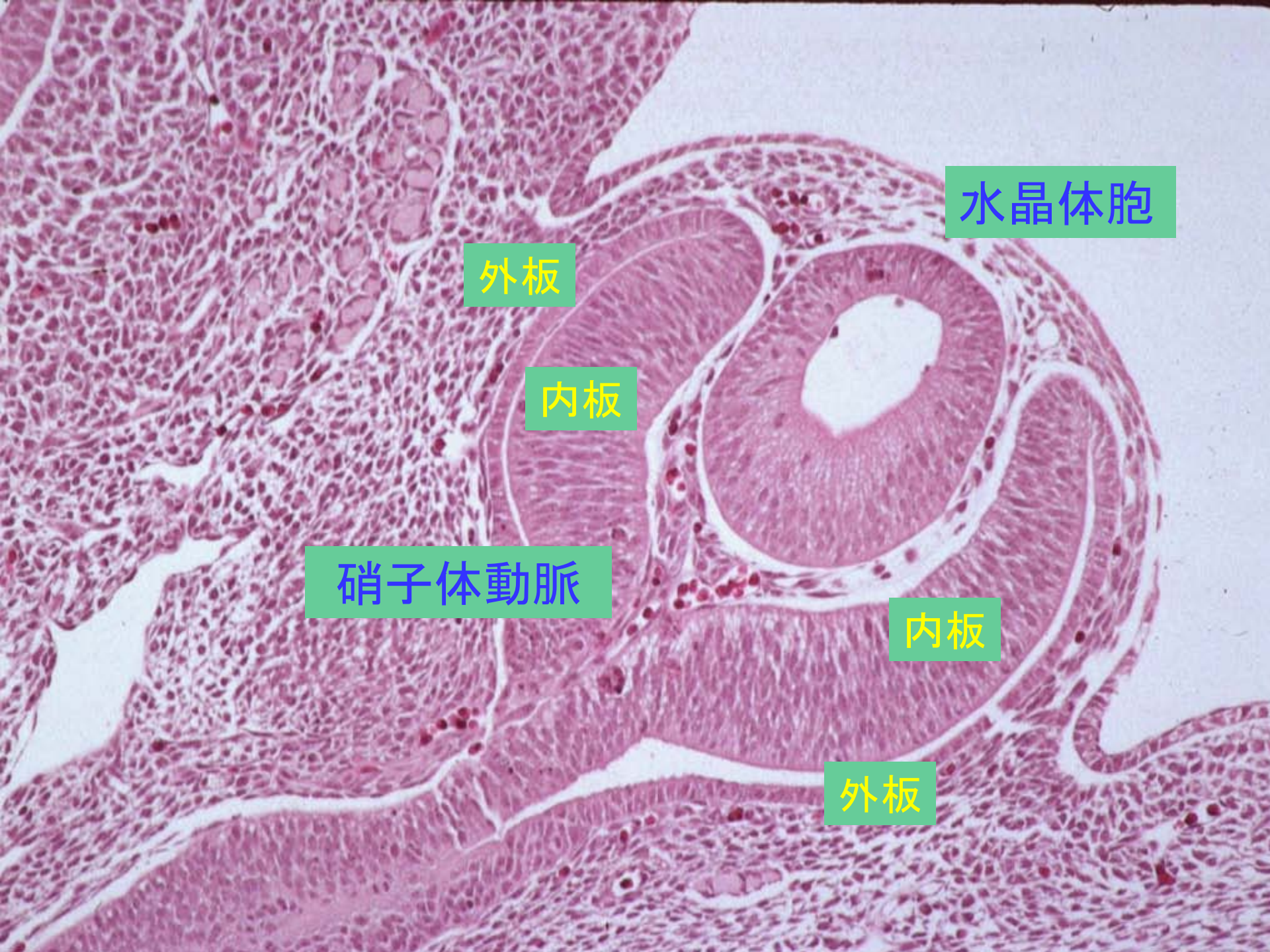


眼杯

内板

晶体板

外板



水晶体胞

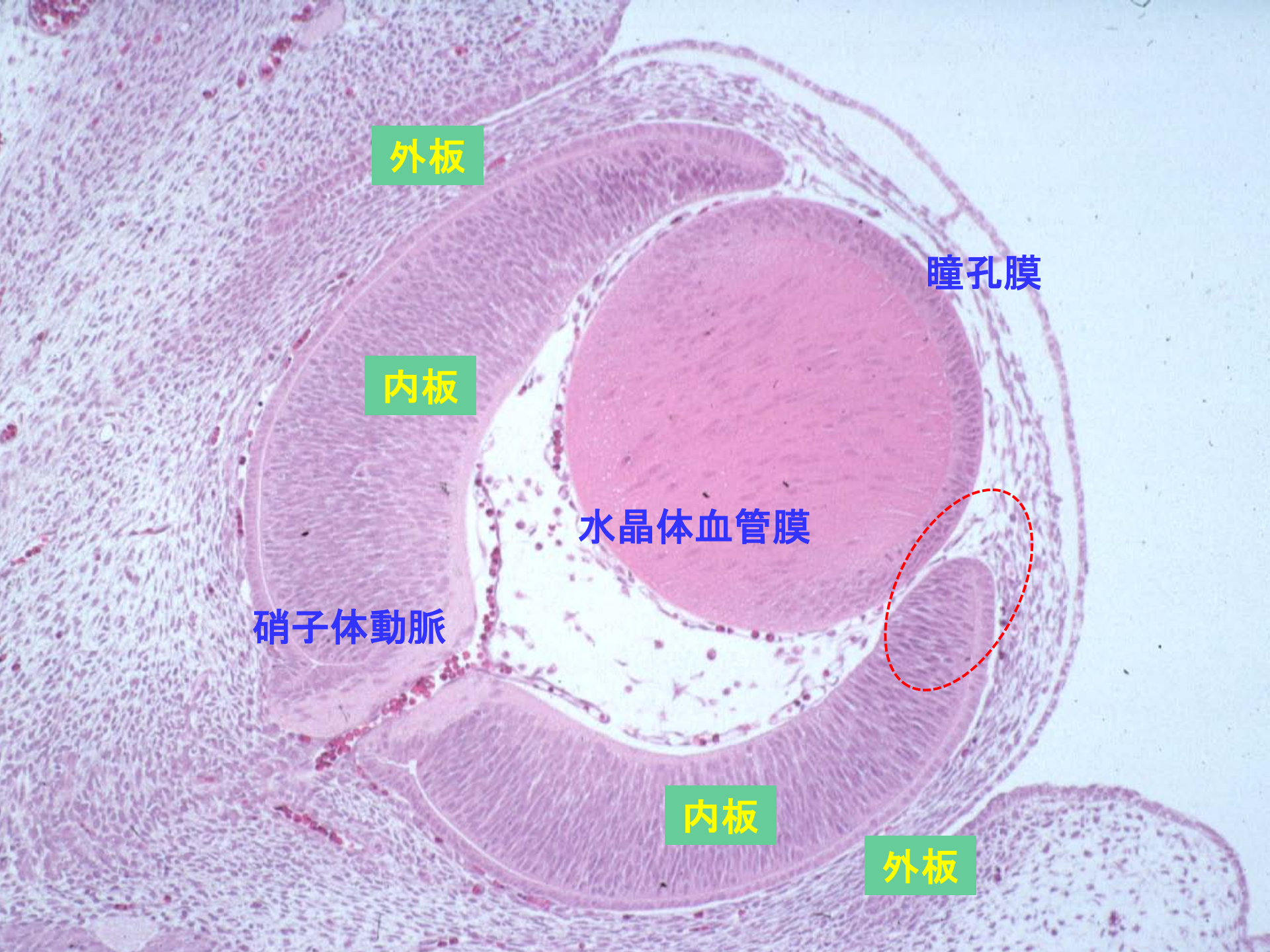
外板

内板

硝子体動脈

内板

外板



外板

瞳孔膜

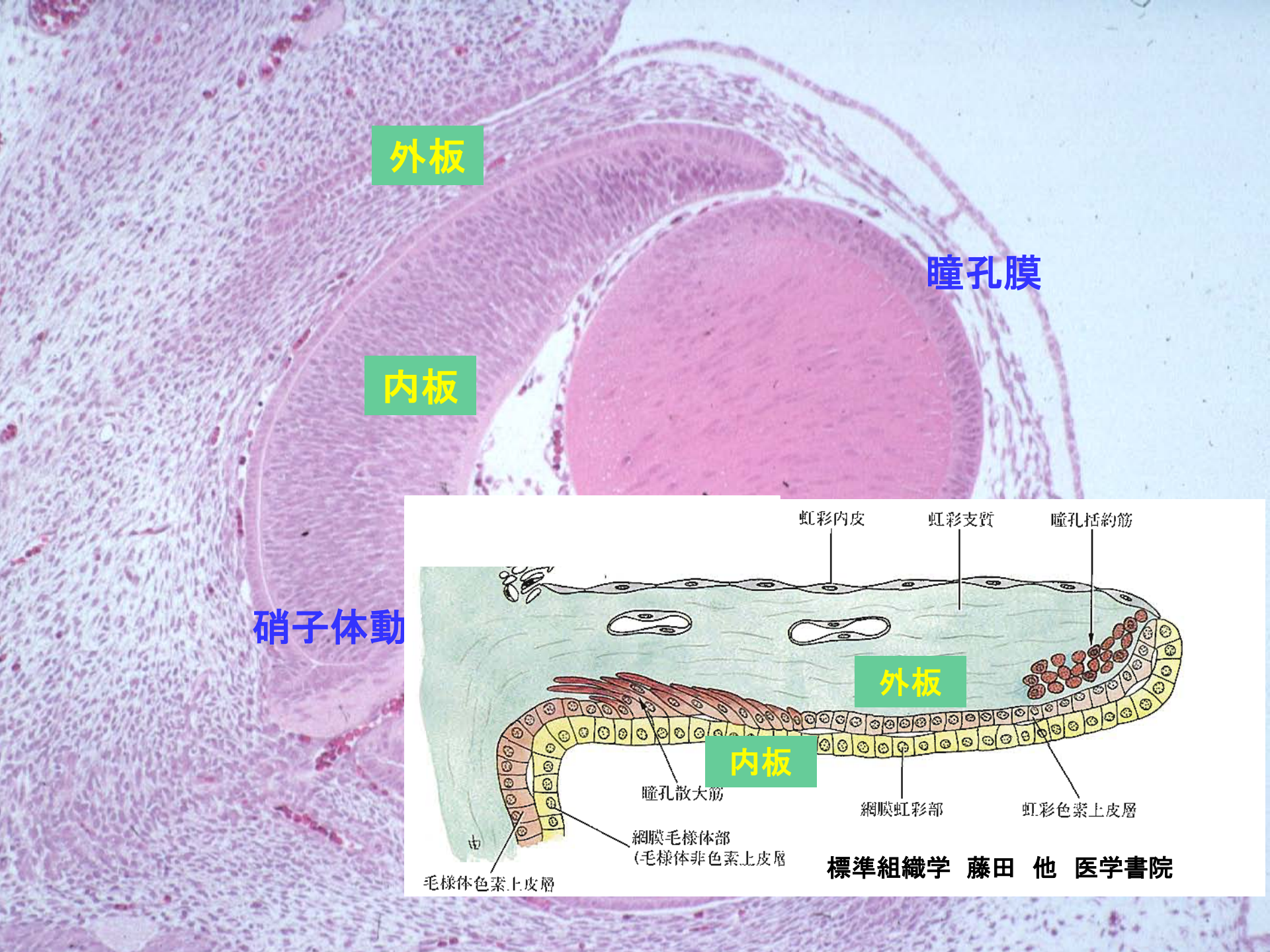
内板

晶状体血管膜

睫状体動脈

内板

外板

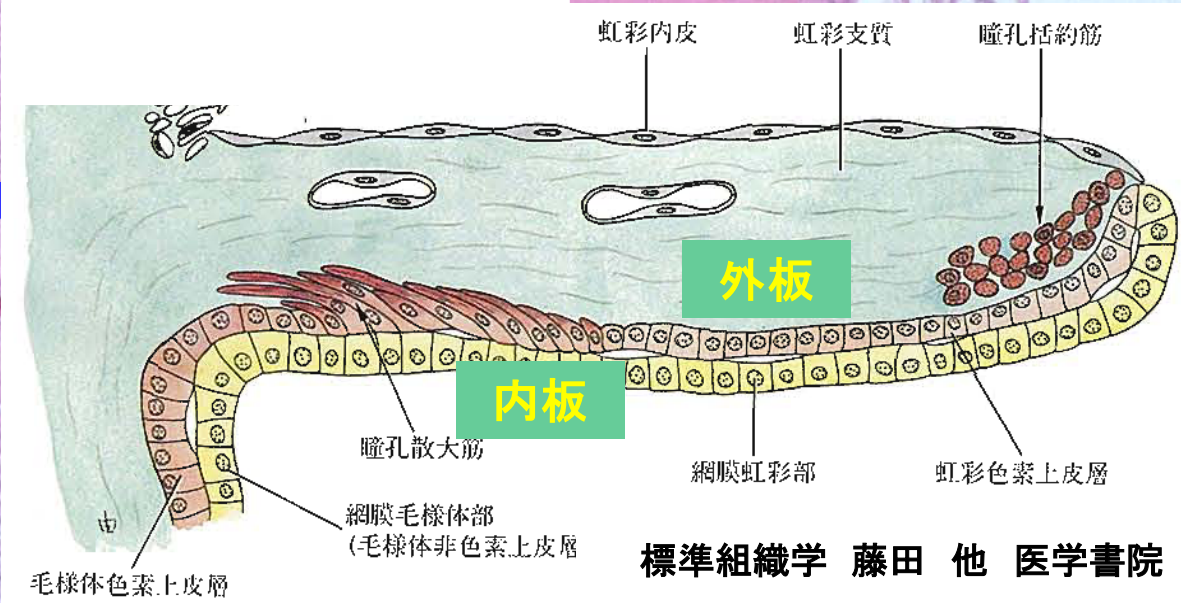


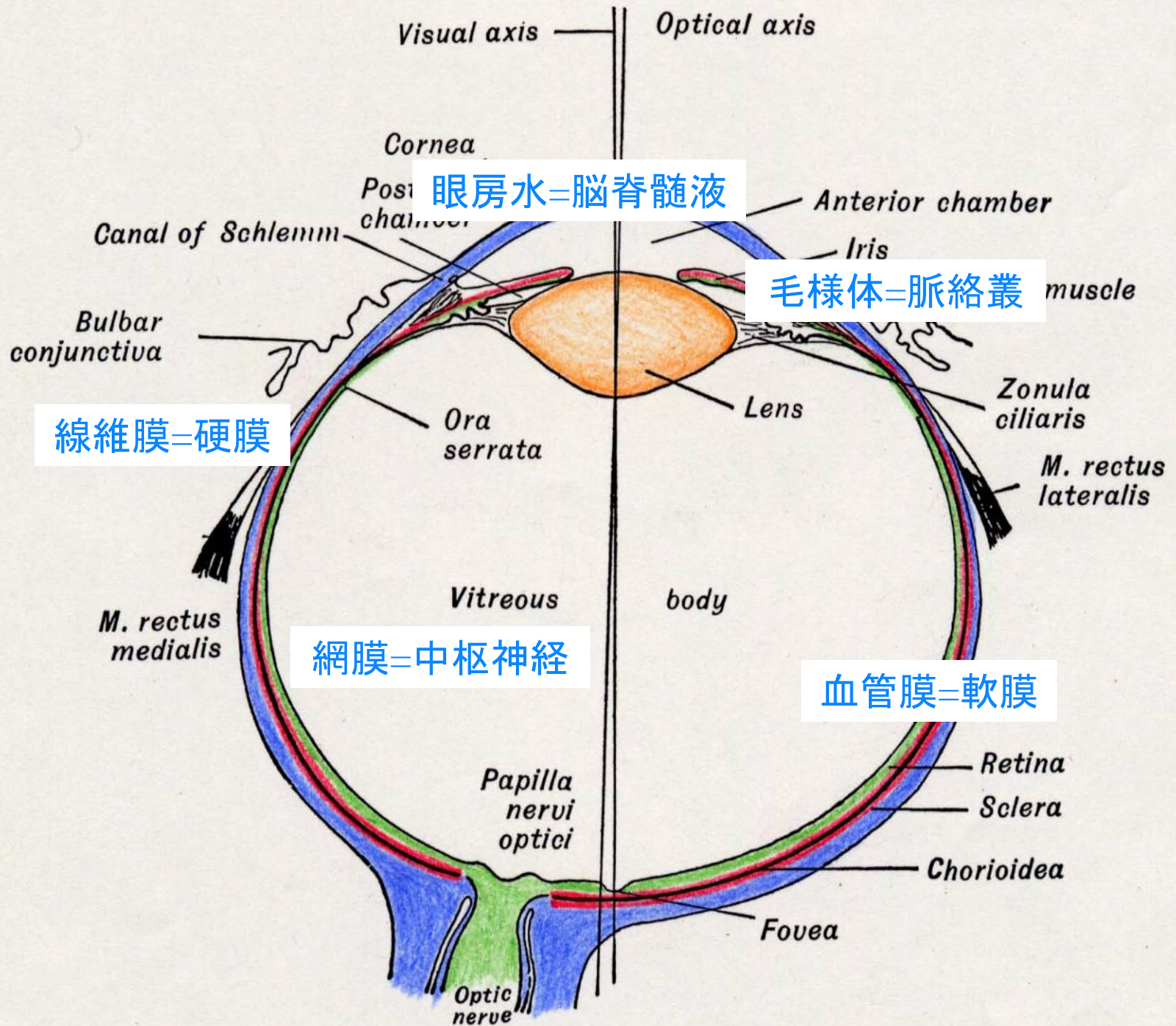
外板

瞳孔膜

内板

硝子体動





Visual axis

Optical axis

Cornea

眼房水=腦脊髓液

Posterior chamber

Anterior chamber

Canal of Schlemm

Iris

毛樣體=脈絡叢

muscle

Bulbar conjunctiva

線維膜=硬膜

Ora serrata

Lens

Zonula ciliaris

M. rectus lateralis

Vitreous

body

M. rectus medialis

網膜=中樞神經

血管膜=軟膜

Papilla nervi optici

Retina

Sclera

Chorioidea

Fovea

Optic nerve

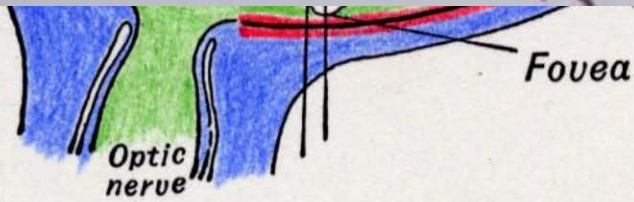
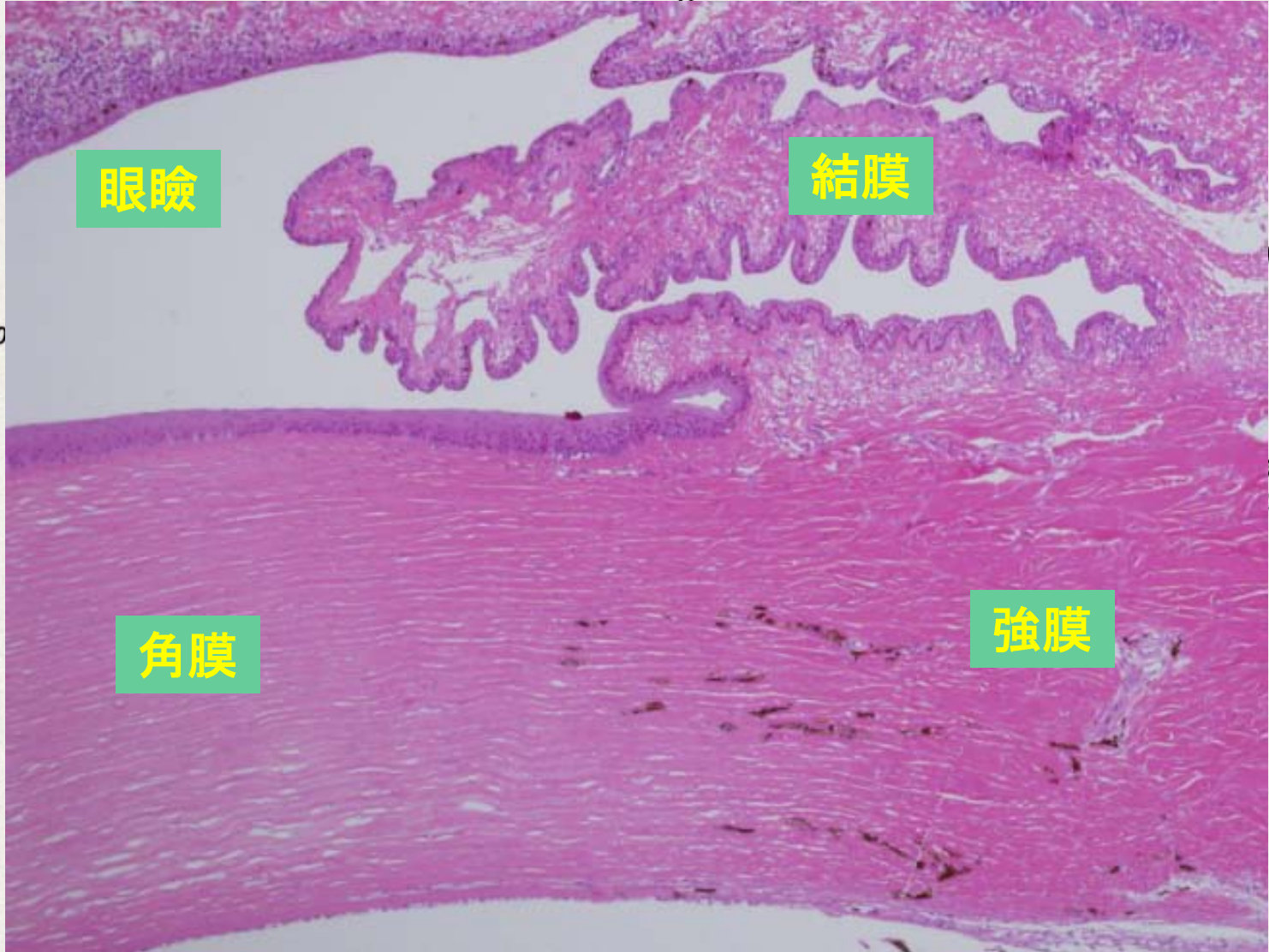
Visual axis — | | Optical axis

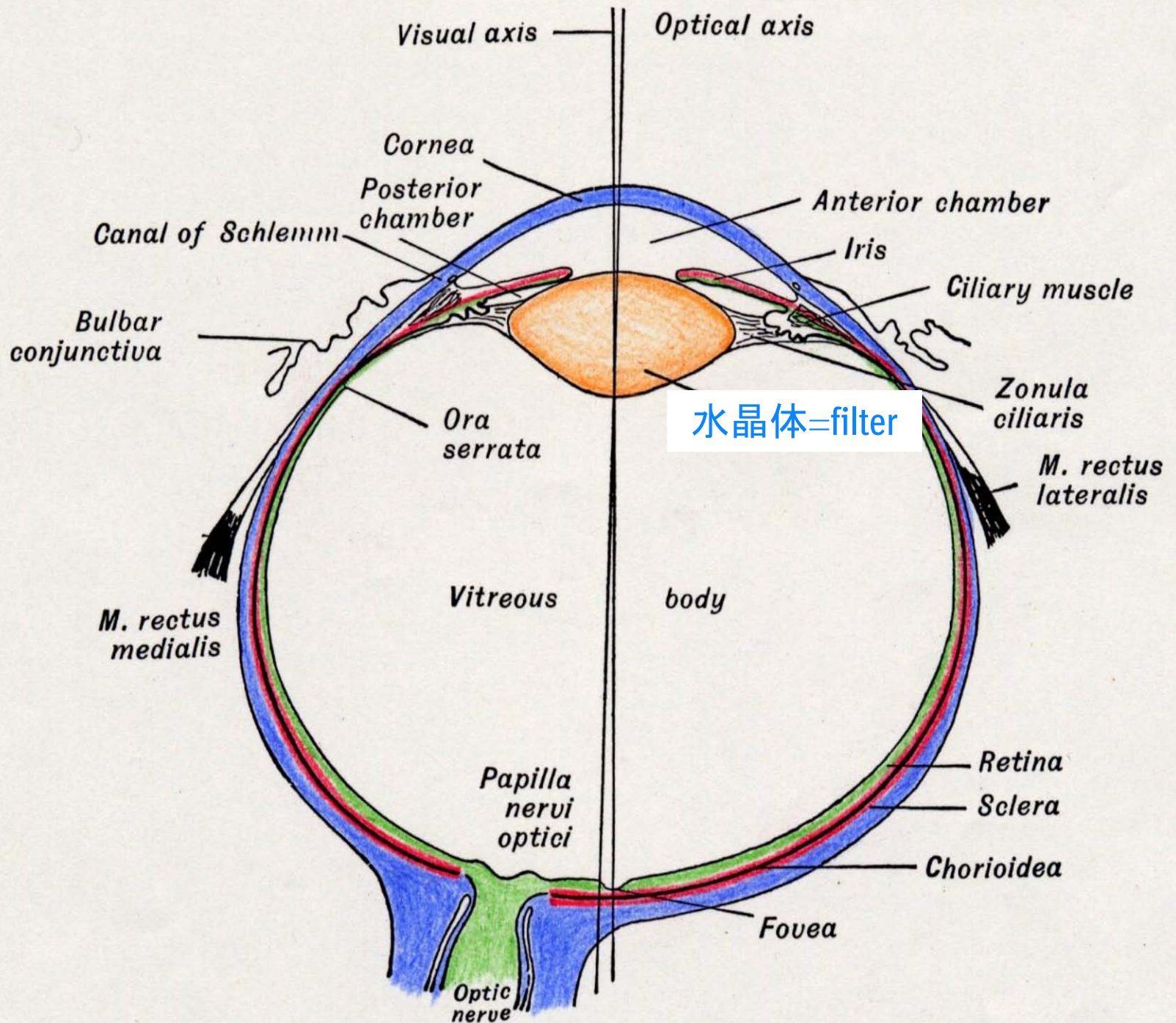
眼瞼

結膜

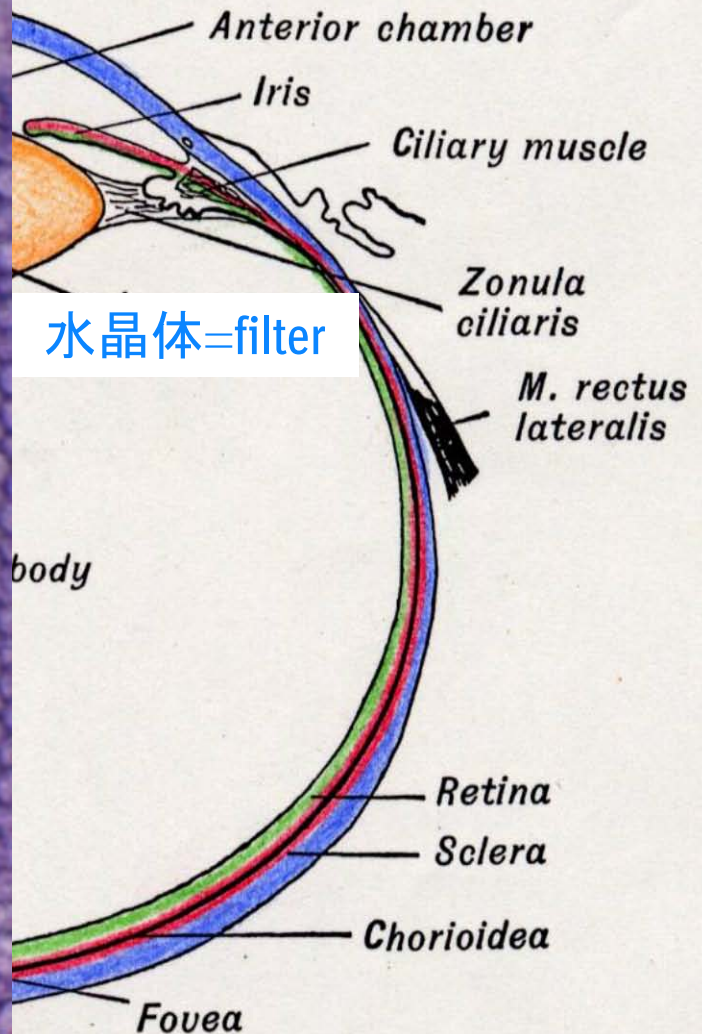
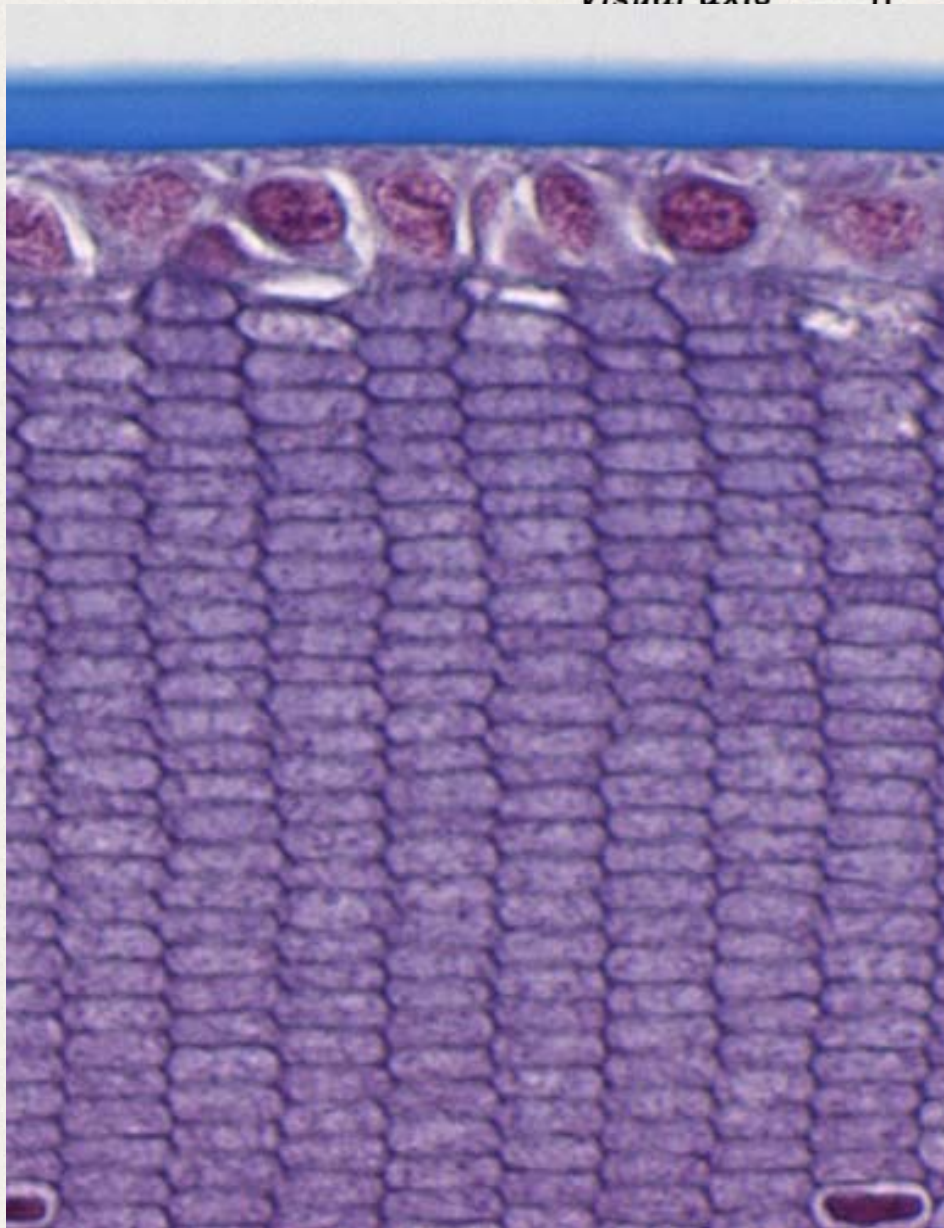
角膜

強膜

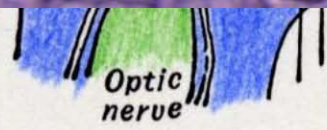




Visual axis — || Optical axis



水晶体=filter

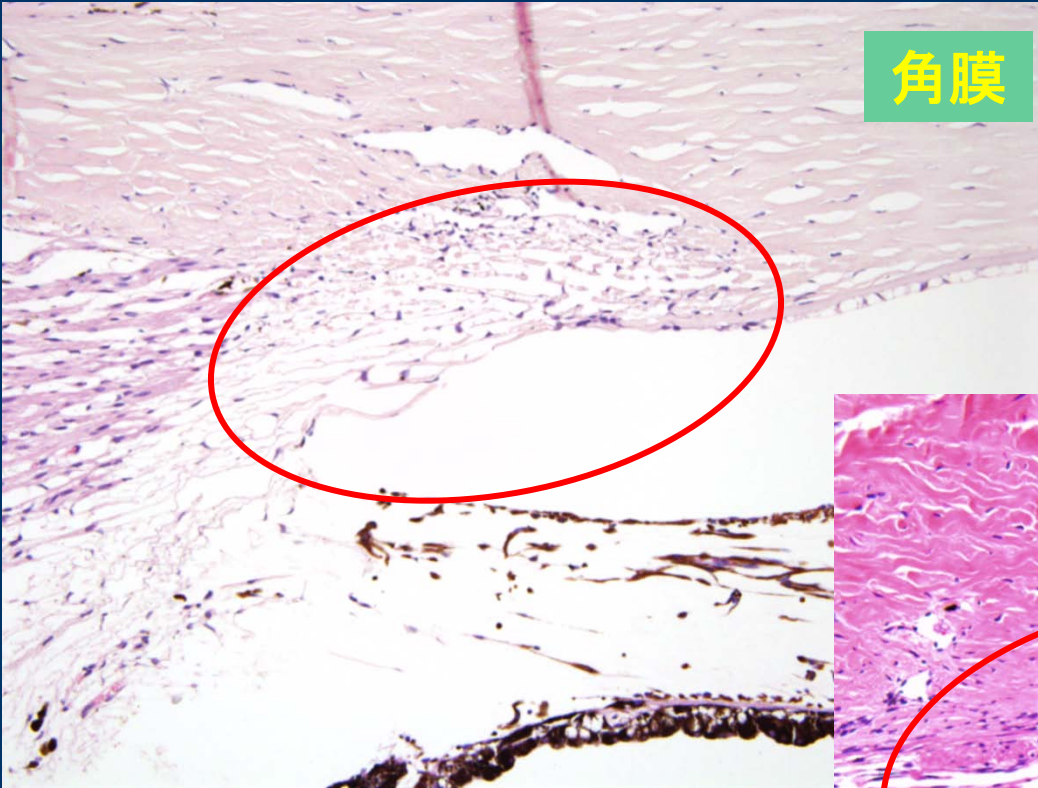


サルとイヌの比較組織学

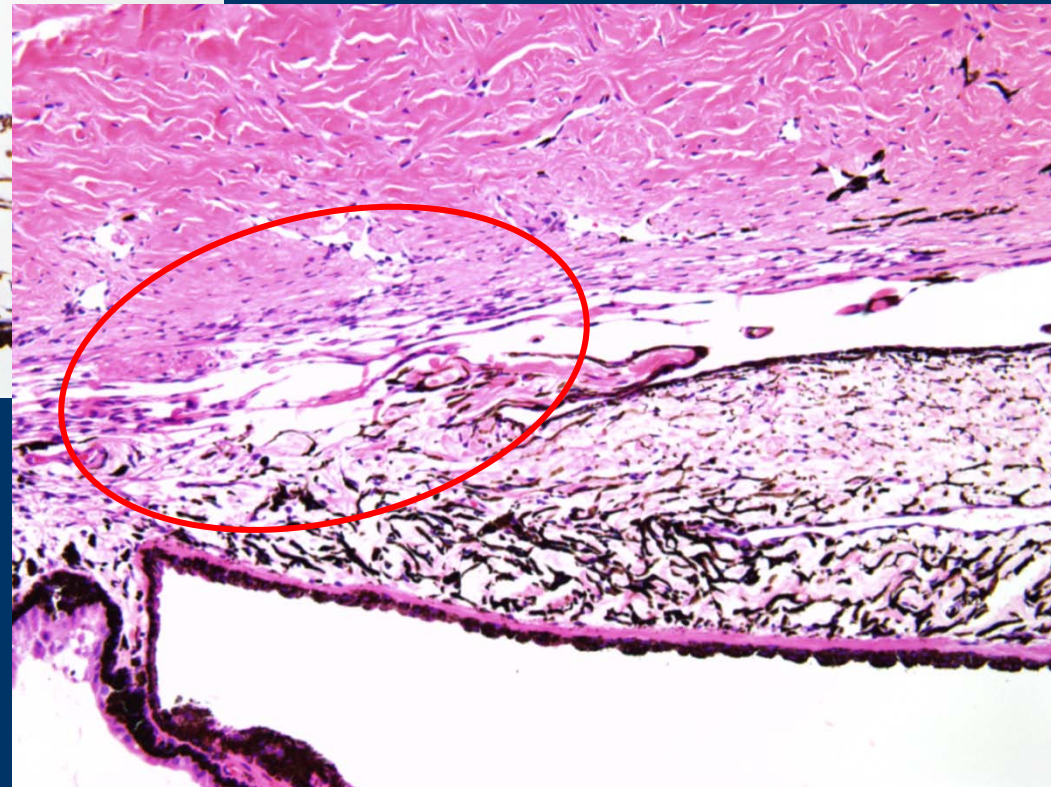
- Iridocorneal Angle
- Drainage pathway: Schlemm canal vs Aqueous plexus
- Fovea Centralis vs Area Centralis

Iridocorneal Angle

角膜

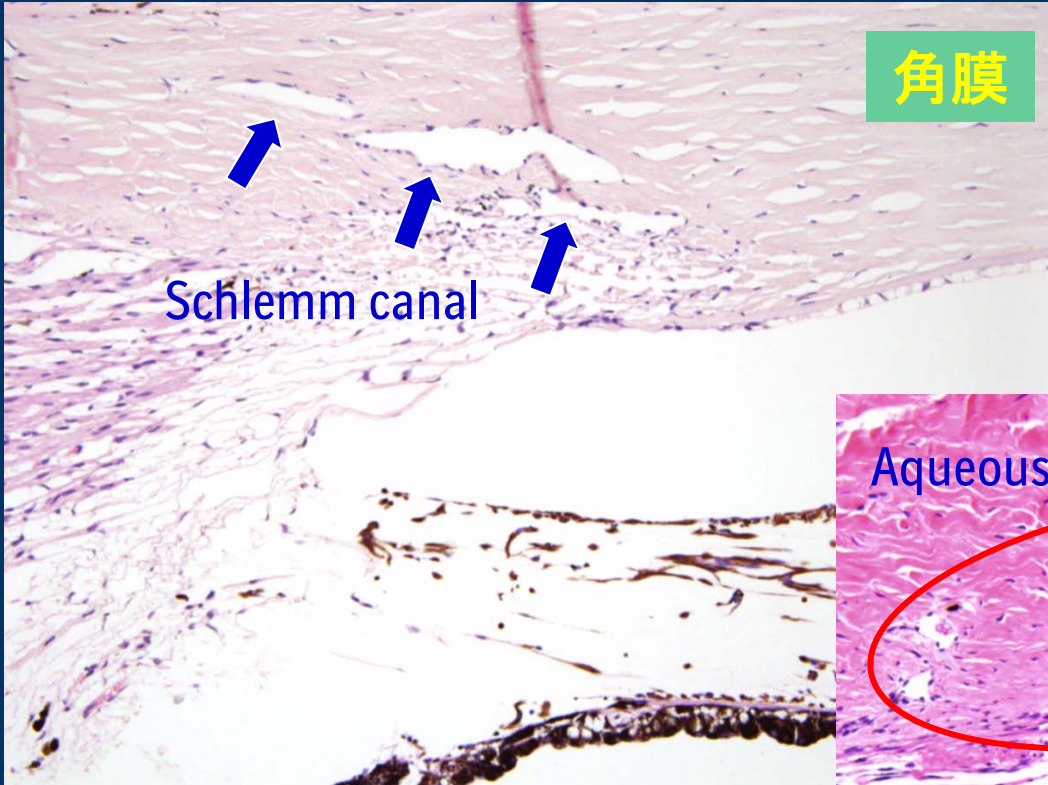


Monkey

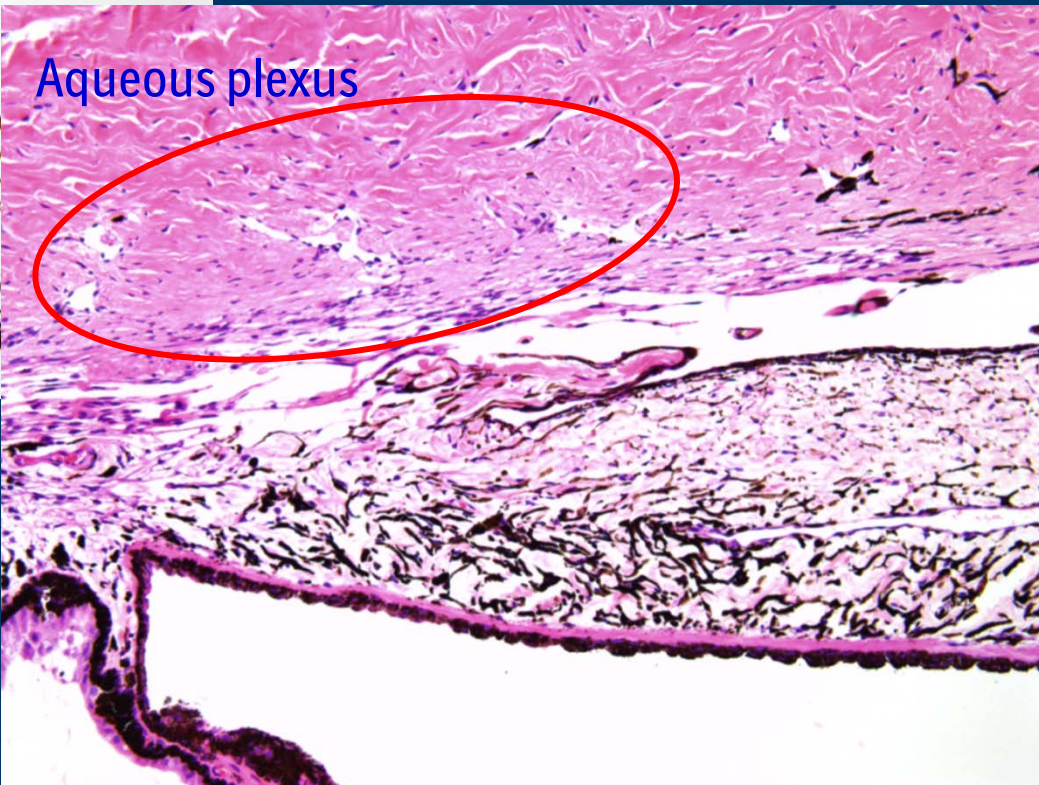


Dog: Mid-term primate fetus

Aqueous Drainage



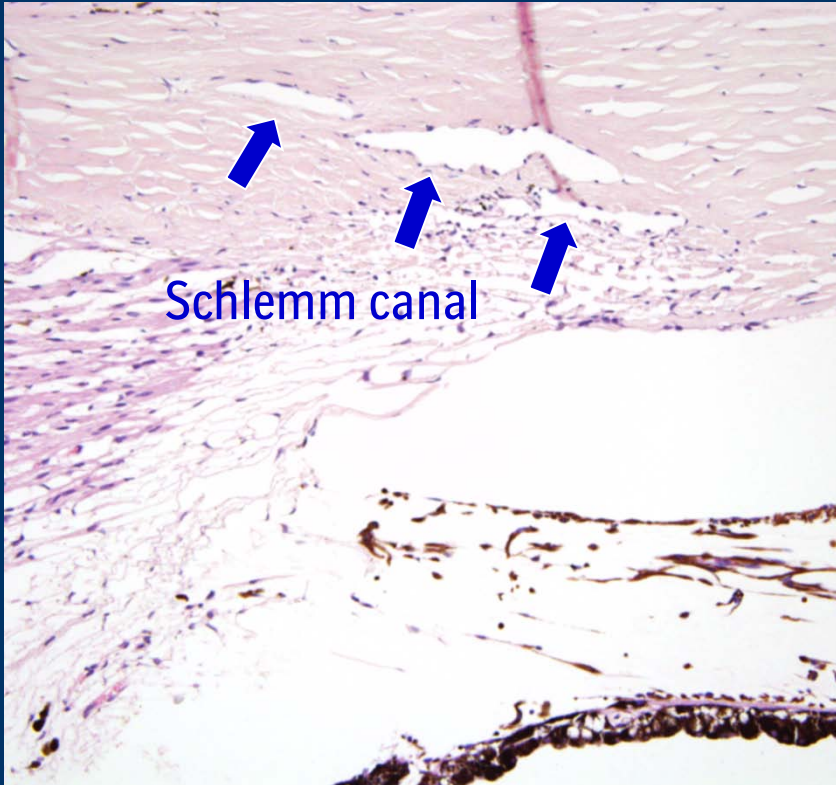
Monkey



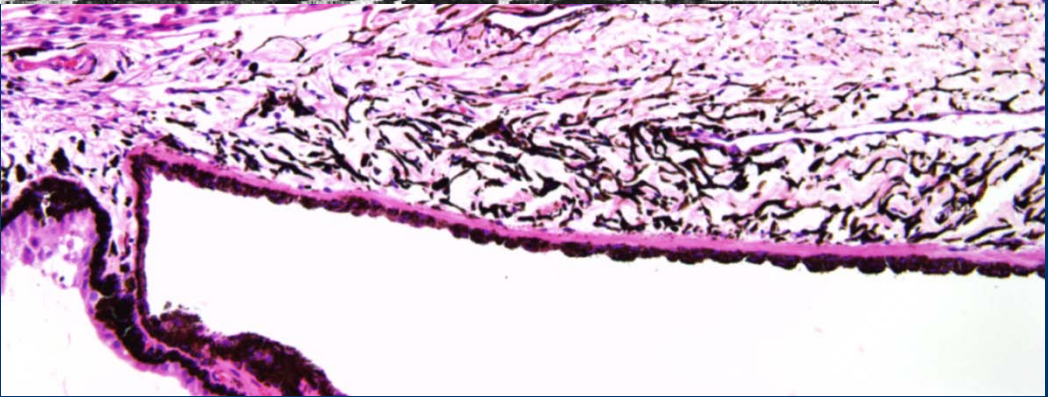
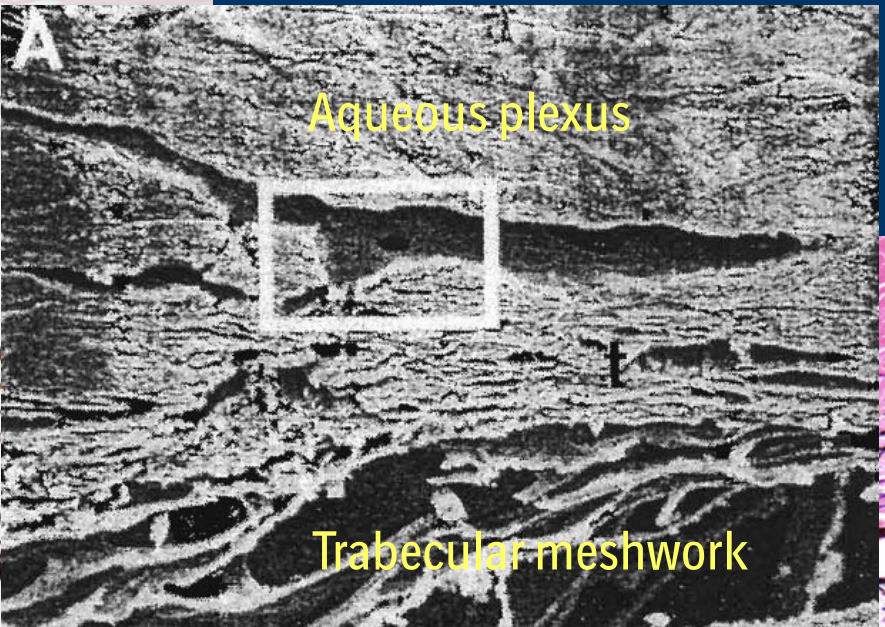
Dog

Aqueous Drainage

角膜

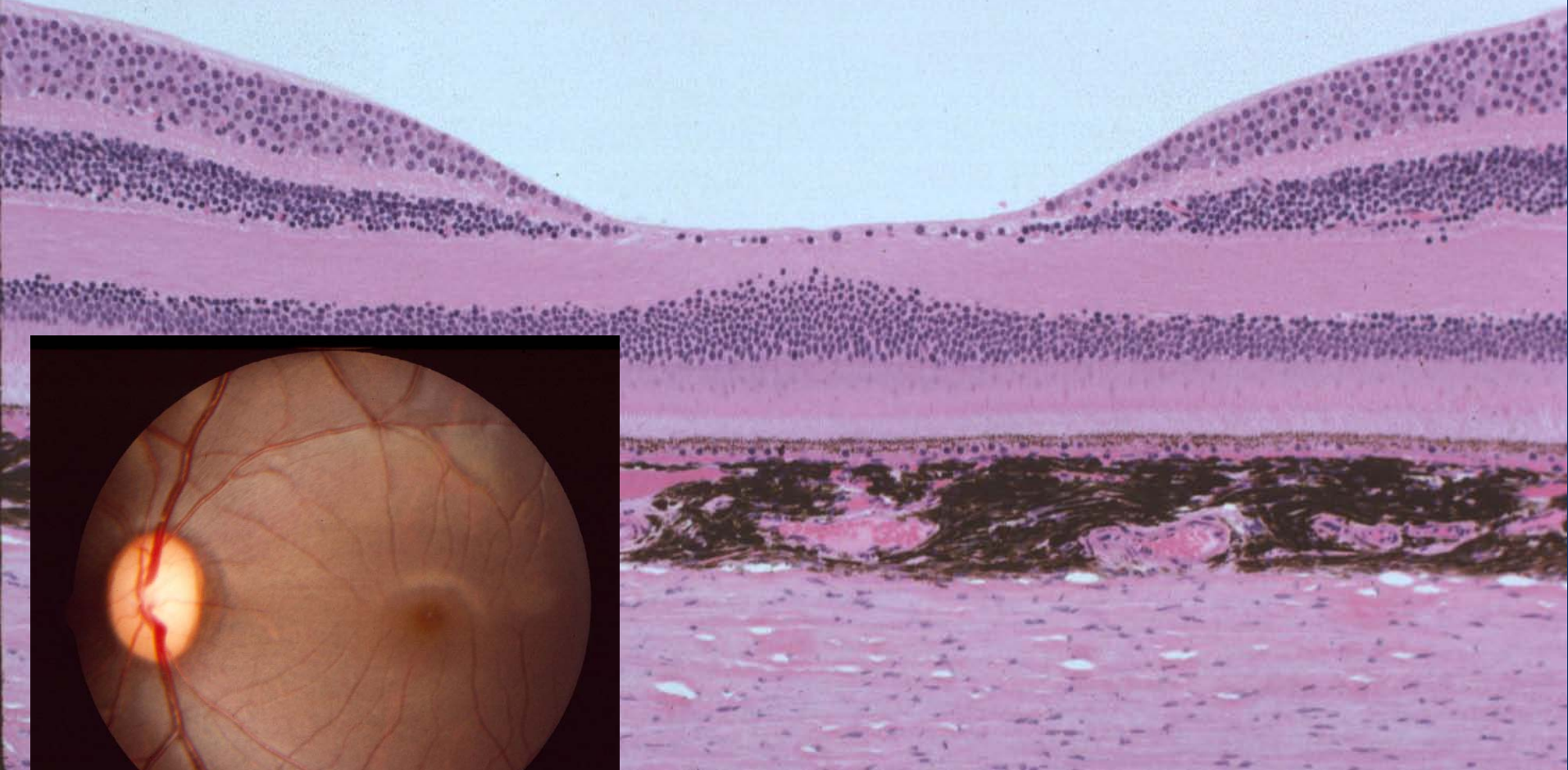


Monkey



Dog

Primate : Fovea Centralis 中心窩



Dog: Area Centralis 中心野

視神経乳頭の上方 0.4 OND, 耳側 1.1 OND



WHOの眼球腫瘍分類

■ Preface

- The classification and behavior of the various ocular neoplasms and proliferative lesions are strongly influenced by anatomic location.
- We should by now have learned that arbitrary histological classification based upon purely descriptive features is not likely to have any biological relevance.



- 形態学的に診断された良性・悪性の鑑別は生物学的，すなわち臨床の場における良性・悪性の指標にならない。眼球腫瘍の臨床的意義はその発生部位に帰するところが大きい。
- 特にイヌのmelanocyte由来腫瘍

Tumors of the Haired Eyelids

- Meibomian adenoma マイボーム腺腫
- Squamous cell carcinoma 扁平上皮癌
- Squamous papilloma 扁平上皮乳頭腫
- Melanocytic tumors メラノサイト由来腫瘍
- Chalazion 霰粒腫
- Miscellaneous tumors その他

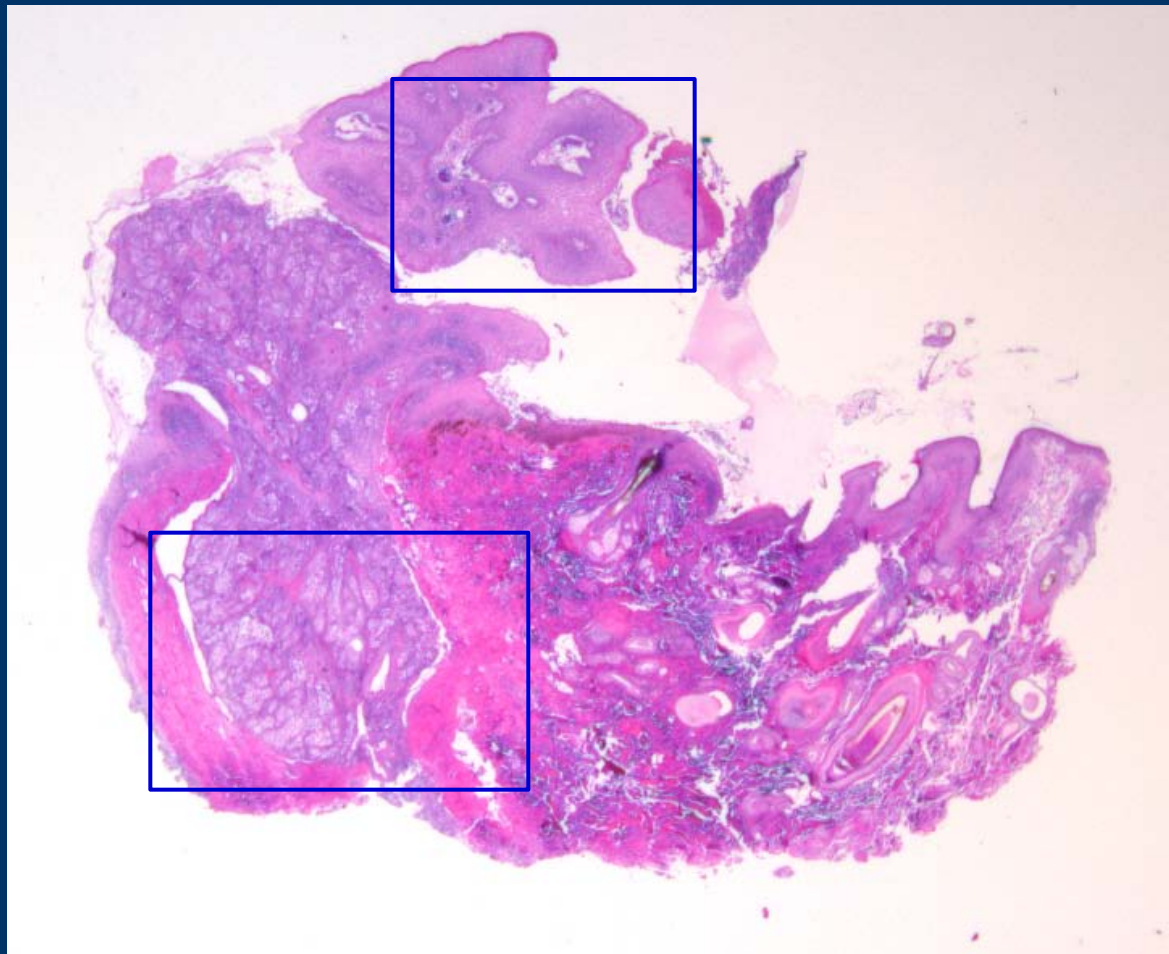
Meibomian adenoma

- 皮膚の皮脂腺腺腫の特徴を備えるが、基底細胞に富むため、いわゆる皮脂腺上皮腫に類似
- イヌにのみ発生
- 悪性腫瘍はごく稀
- 色素沈着や肉芽腫性炎(霰粒腫)を伴うことが多い

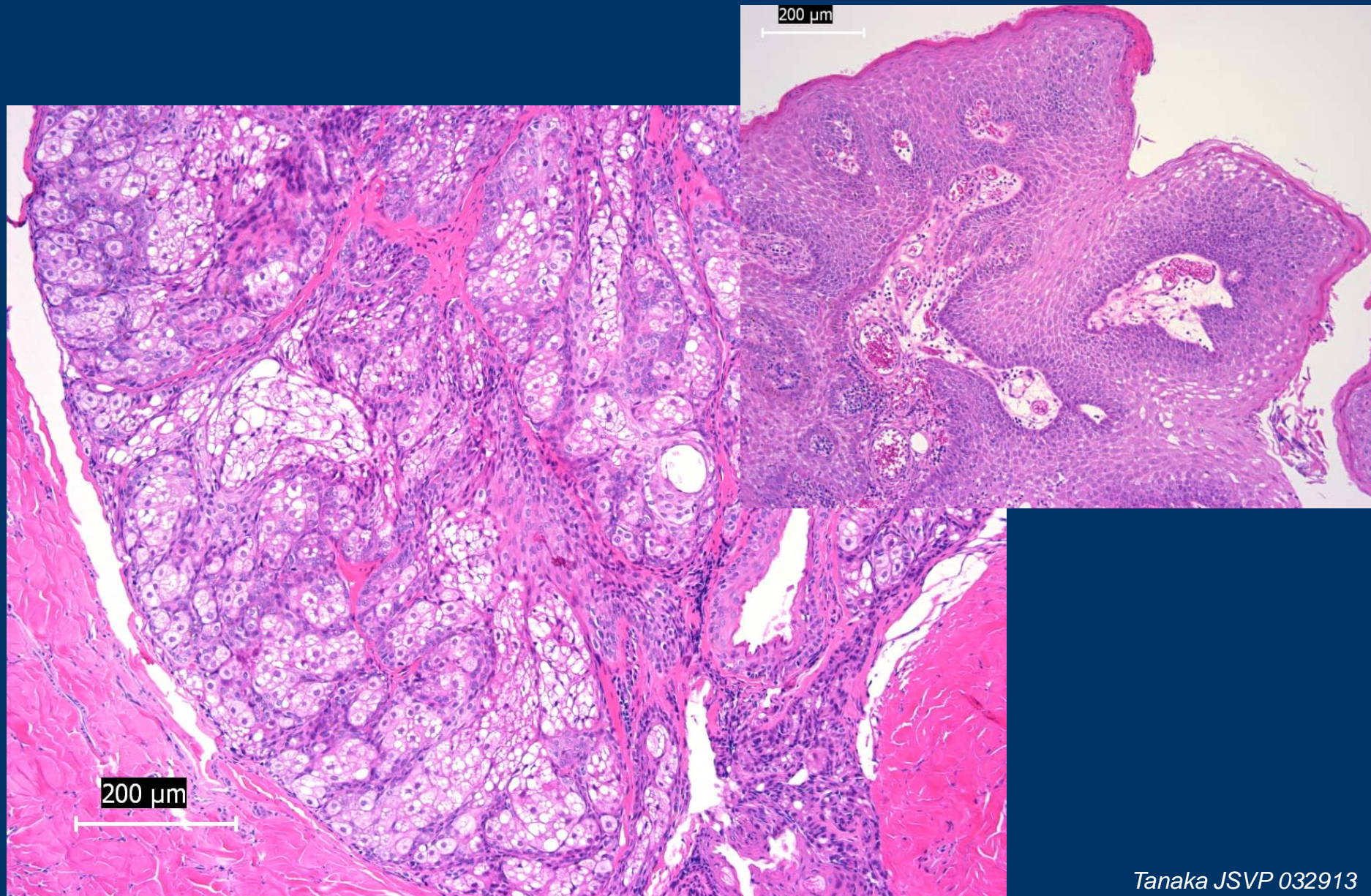


- Meibomian adenoma と Meibomian epithelioma に分類されていない
↳ いずれにしても臨床的に良性を示すので分類を単純化した

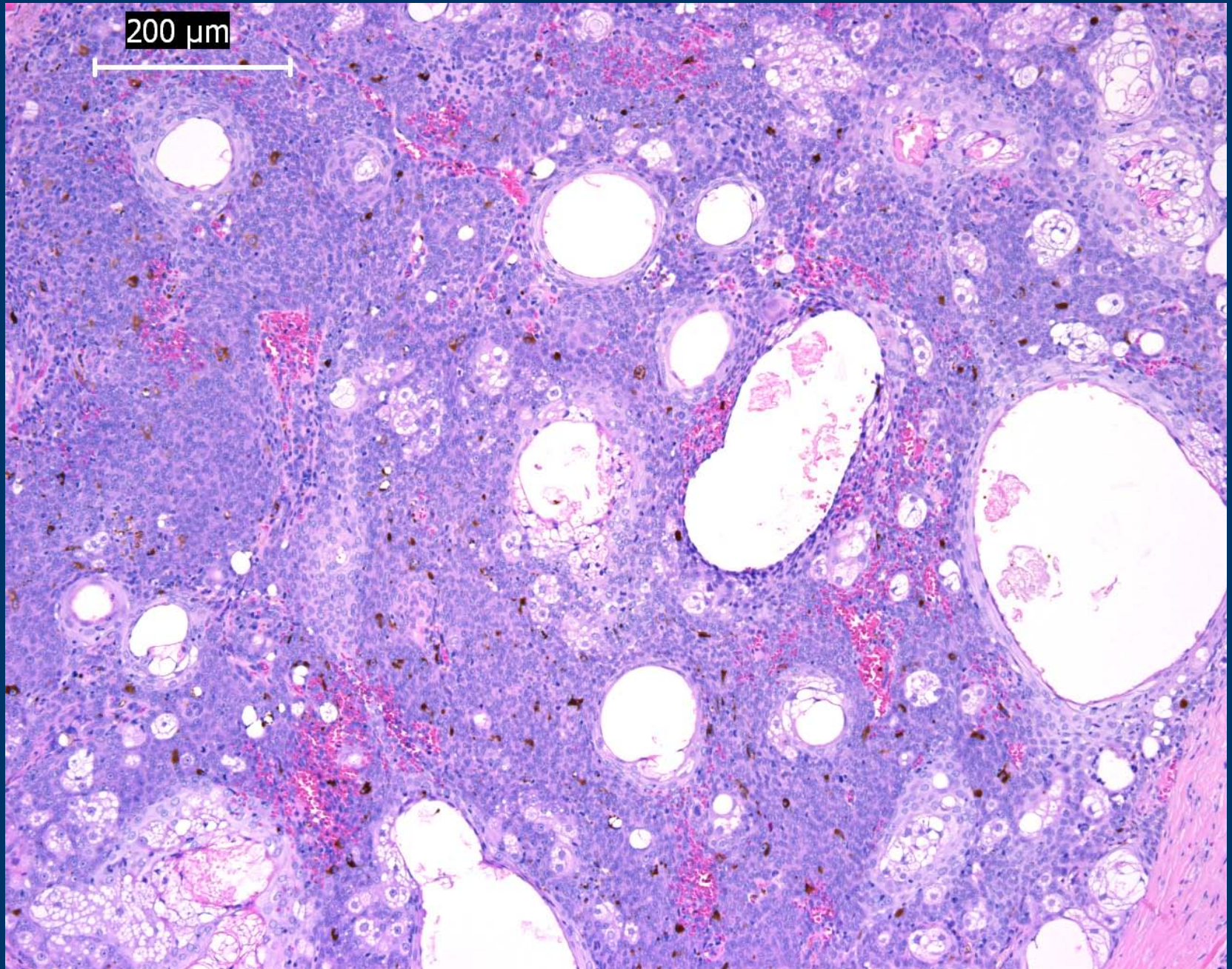
Meibomian adenoma Dog: 12 years old



Meibomian adenoma Dog: 12 years old



Meibomian epithelioma Dog: 11 years old



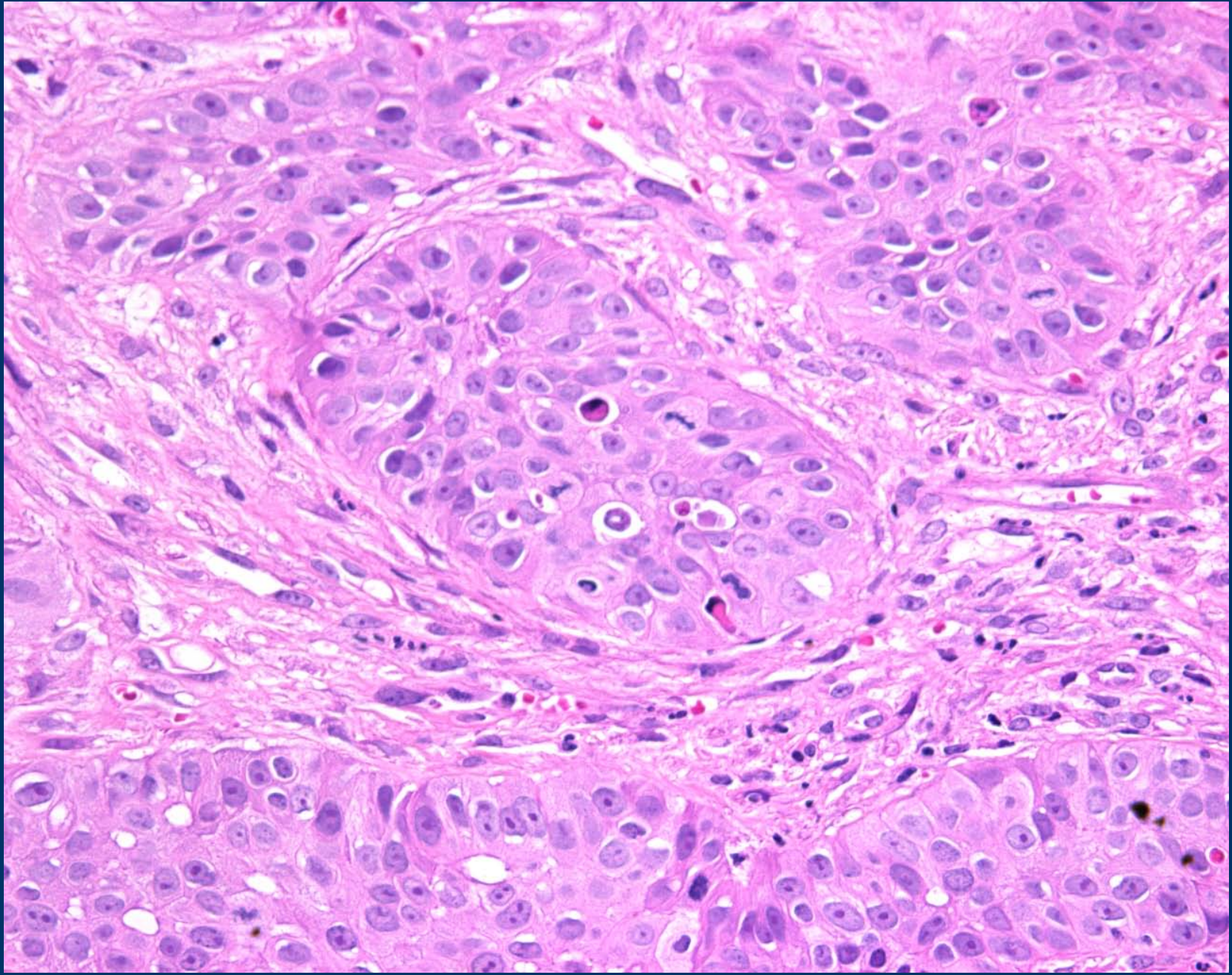
Squamous cell carcinoma

- ネコにのみ発生
- 白色ネコが太陽光に曝露された結果生じる
- 皮膚と耳介の SCC の同時発生をみることもある



↳ 表皮光線壊死・再生・異型性・carcinoma in situ・SCC という過程を経て生じるので、形態学的に carcinoma in situ と SCC を区別する意義は乏しい

Squamous cell carcinoma: Eyelid Cat : 16 years old



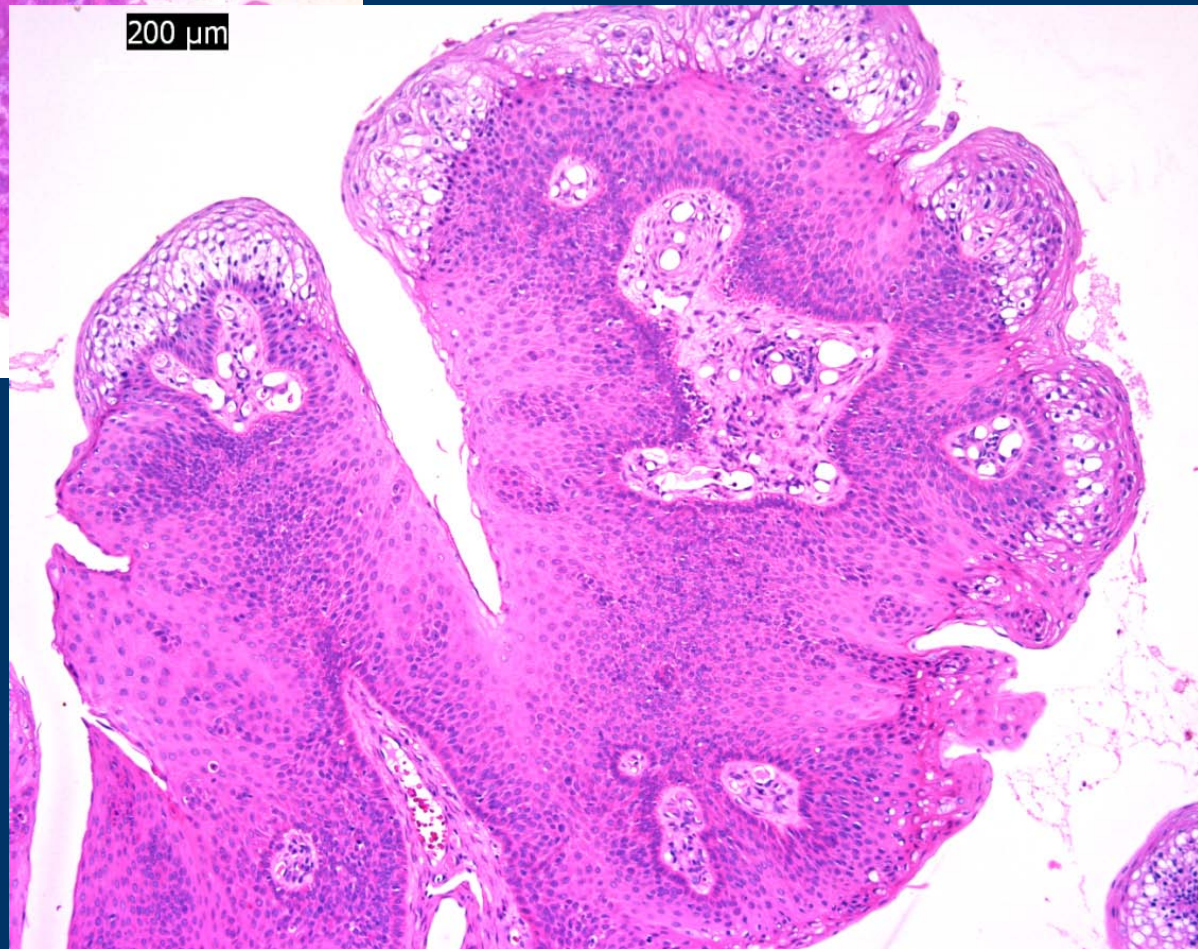
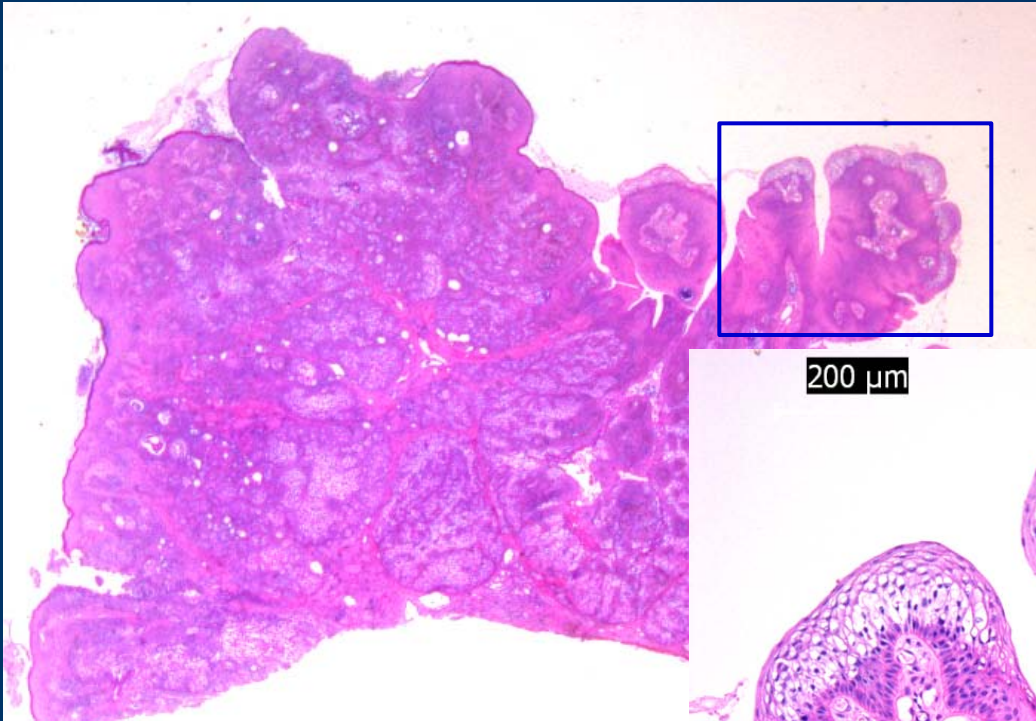
Squamous papilloma

- Meibomian adenoma に付随して生じることが多い
- virus が原因でないと考えられている



- ↳ 眼球結膜に発生した場合には色素沈着を伴うため、melanocyte 由来腫瘍との鑑別が必要

Squamous papilloma: Eyelid Dog: 15 years old



Chalazion

- 非腫瘍性病変であるが臨床的に腫瘍と誤診されることが多い
- 組織学的にも脂肪を多量に含む場合には lymphangioma に類似する



↳ 特にネコで生じる nodular lipogranulomatous conjunctivitis と腫瘍との鑑別が必要

Miscellaneous tumors

- 眼瞼には皮膚と同様の腫瘍発生をみる
- 特に イヌの cutaneous histiocytoma とネコの mast cell tumor が好発する

Tumors of the Third Eyelid and Conjunctiva

- Squamous cell carcinoma 扁平上皮癌
- Vascular tumors 血管系腫瘍
- Melanocytic tumors メラノサイト性腫瘍
- Adenocarcinoma of the gland of the third eyelid 第三眼瞼腺腺癌
- Lymphoma リンパ腫
- Nodular granulomatous episcleritis 結節性肉芽腫性上強膜炎
- Conjunctival inclusion cyst 結膜封入嚢胞
- Mast cell tumor 肥満細胞腫

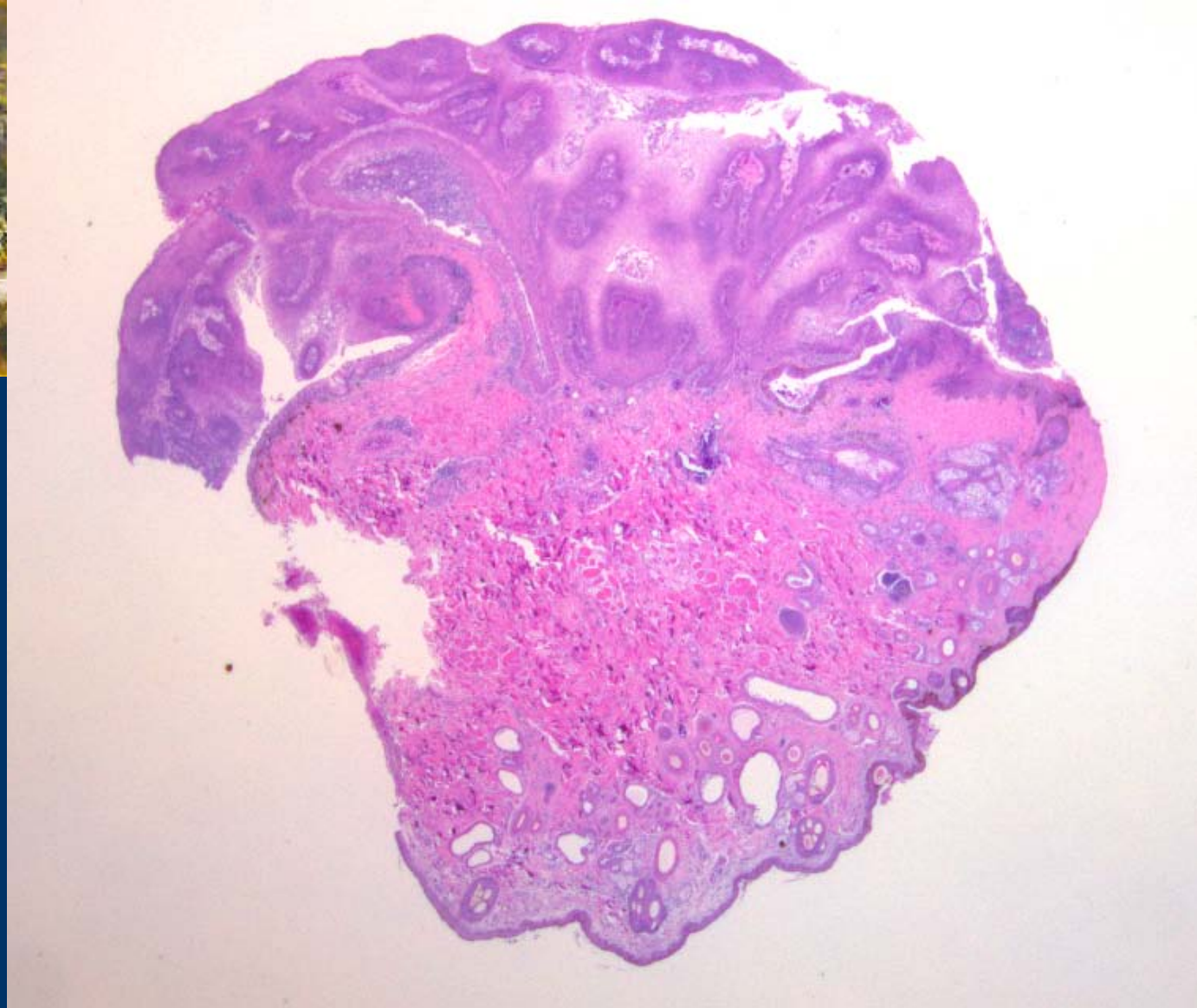
Squamous cell carcinoma

- ウシとウマには太陽光の曝露環境に伴って発症
- イヌやネコでは稀
- 多発性で太陽光曝露との関連性



- 皮膚の SCC と同じ過程を経て発生

Squamous cell carcinoma: Conjunctiva Dog: 15 years old



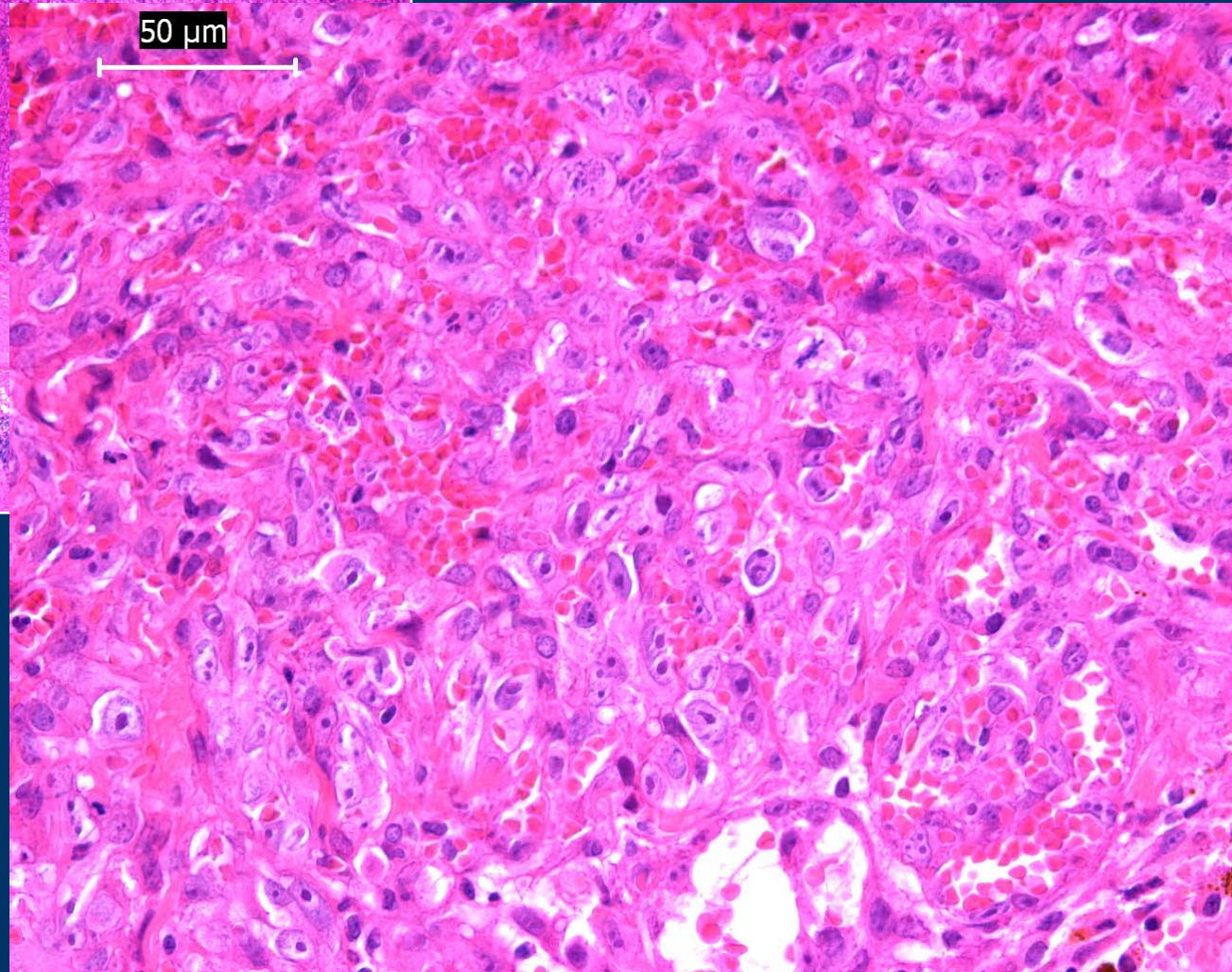
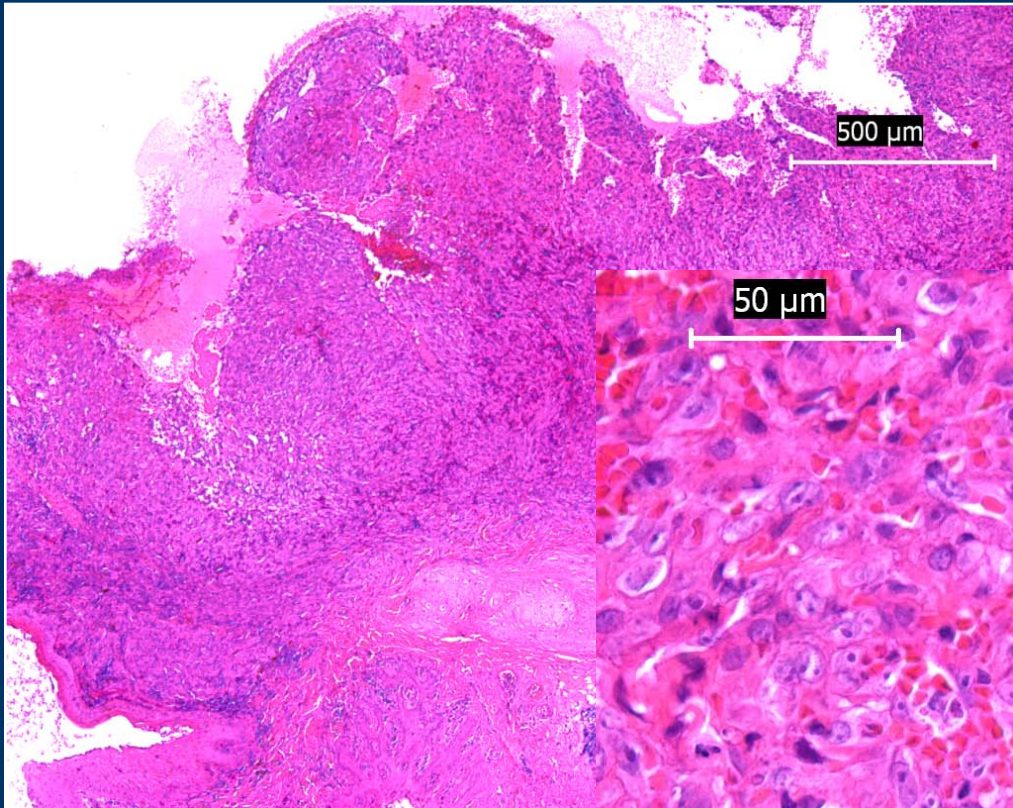
Vascular tumors

- イヌの第三眼瞼の前縁と耳側輪部の眼球結膜に発生
- 太陽光曝露との関連が示唆
- Hemangioma と Hemangiosarcoma が報告されている



- ↳ イヌでは形態学的な Hemangioma と Hemangiosarcoma の区別は臨床的に大きな意義を持たない
- ↳ イヌの Hemangioma と Hemangiosarcoma はともに臨床的には良性で外科的処置で治療可
- ↳ ウマでは第三眼瞼に臨床的に悪性な Hemangiosarcoma が生じる

Hemangiosarcoma: Conjunctiva Dog: 7 years old



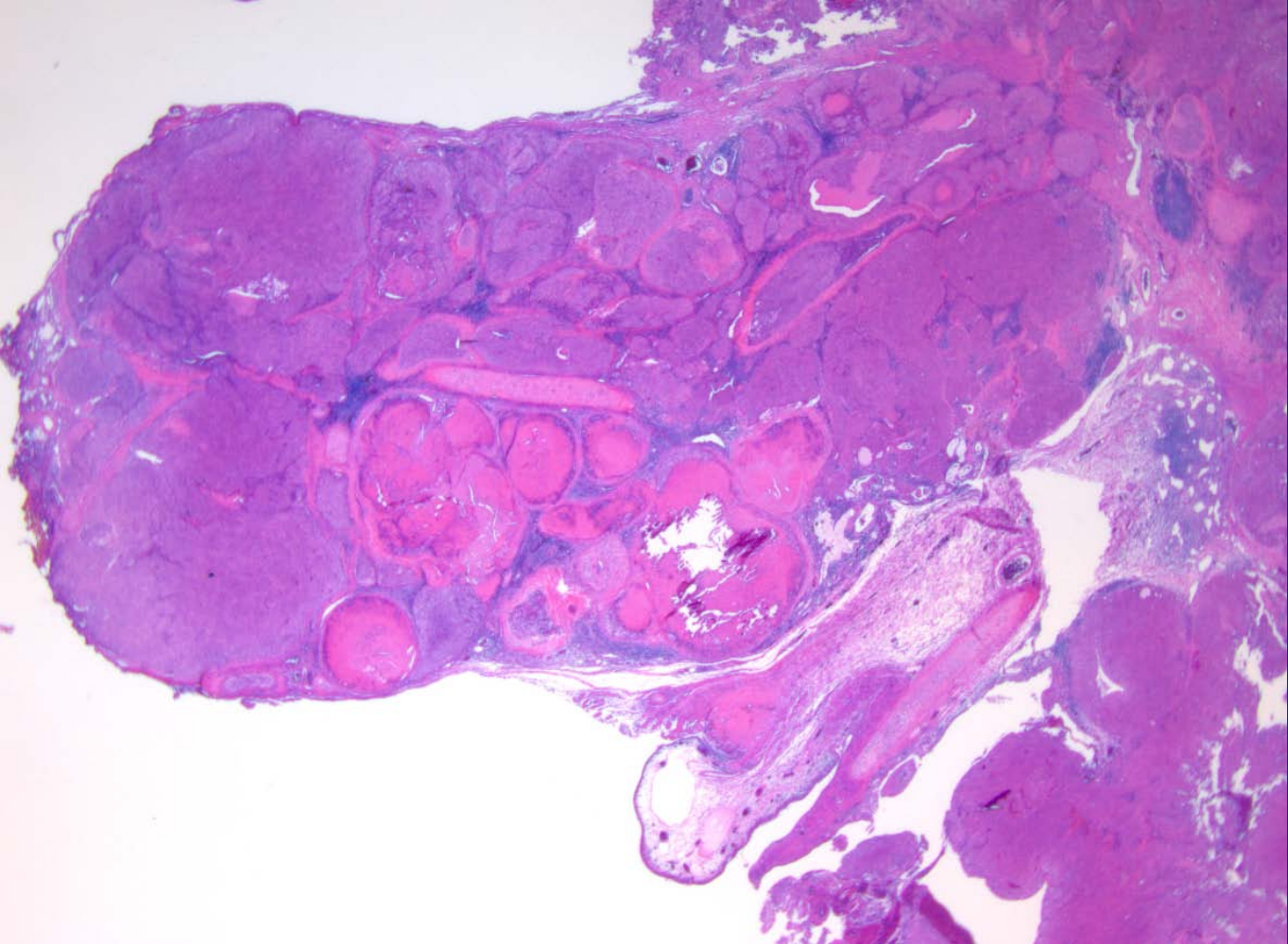
Adenocarcinoma of the gland of the third eyelid

- 老齡イヌに発生する稀な腫瘍
- 第三眼瞼を外科的に全摘出しないと多くの場合に再発する
- 局所の浸潤形態をみるも転移はほとんどない

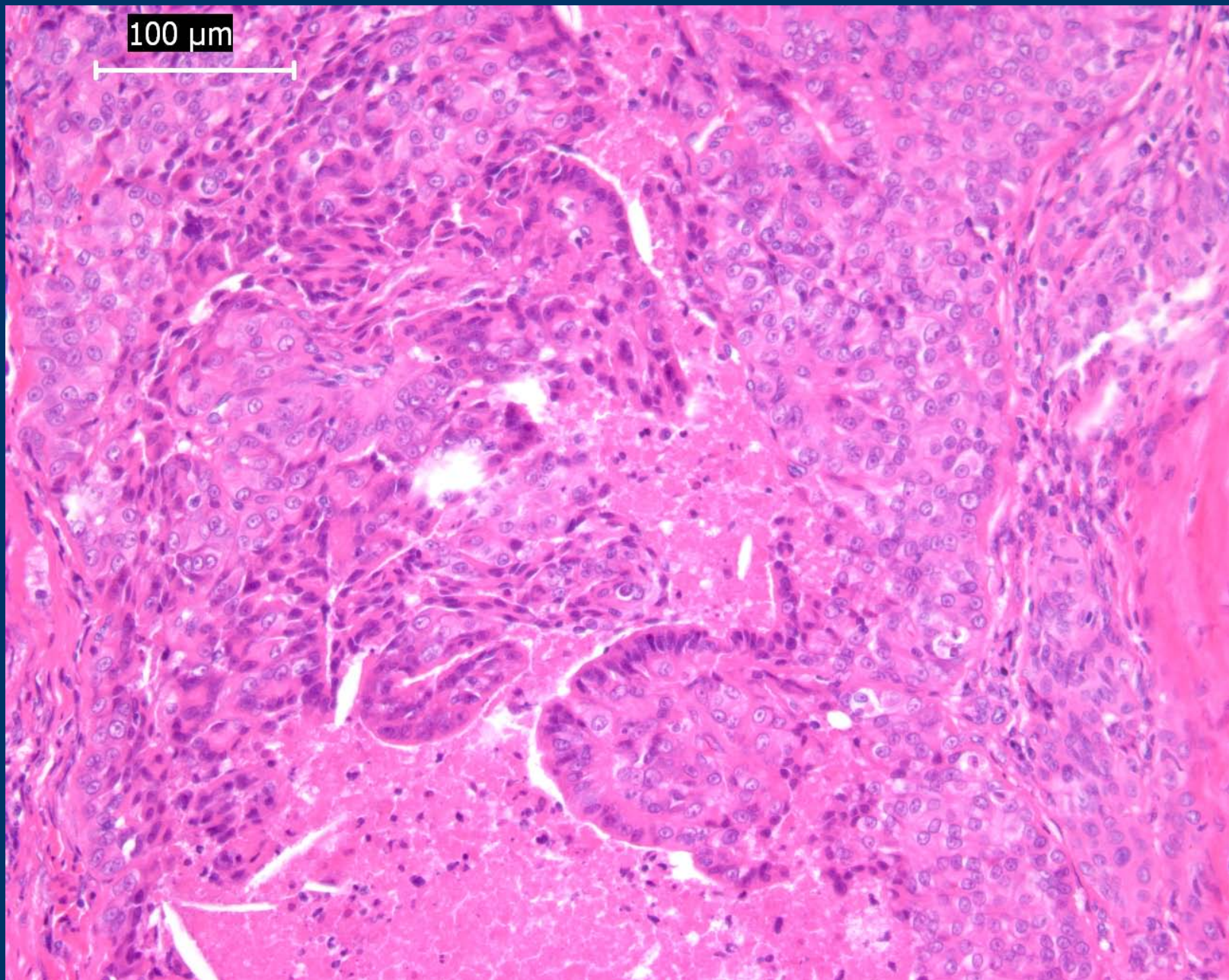


- Adenocarcinomaの記述しかないが、全てがmalignantか?
↳ Dr. Dubielzig at COPLOW: adenoma も認められる

Adenocarcinoma of the gland of the third eyelid Dog: 15 years old



Adenocarcinoma of the gland of the third eyelid Dog: 15 years old



Intraocular Tumors

- Iridociliary epithelial tumors 虹彩毛様体上皮性腫瘍
- Melanocytic tumors メラノサイト性腫瘍
- Medulloepithelioma 髄上皮腫
- Iridociliary cyst 虹彩毛様体嚢胞
- Feline primary ocular sarcoma (post-traumatic sarcoma)
ネコ原発性眼球肉腫(創傷後肉腫)
- Iridal spindle cell tumor of blue-eyed dogs
青眼のイヌの虹彩紡錘形細胞腫

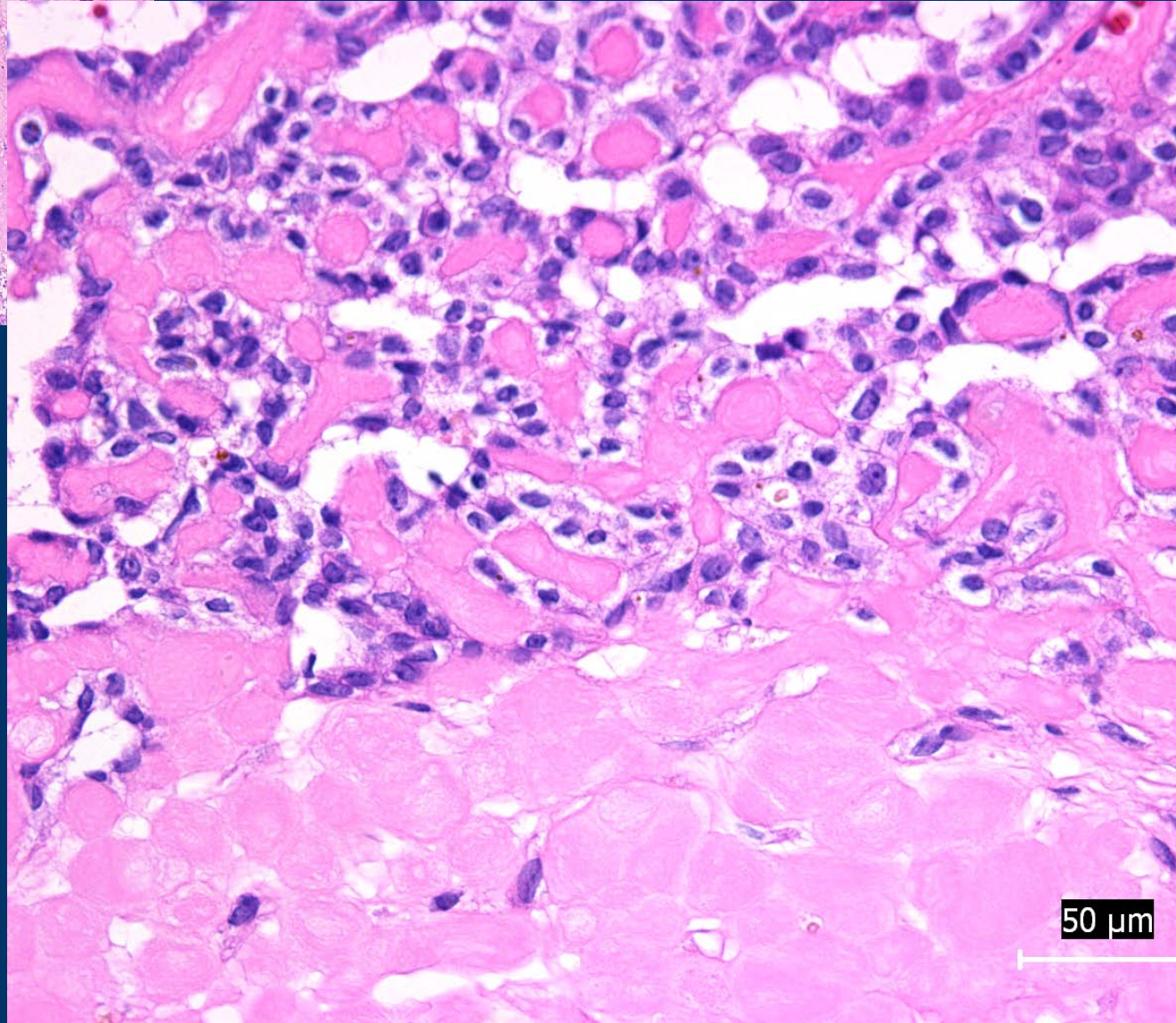
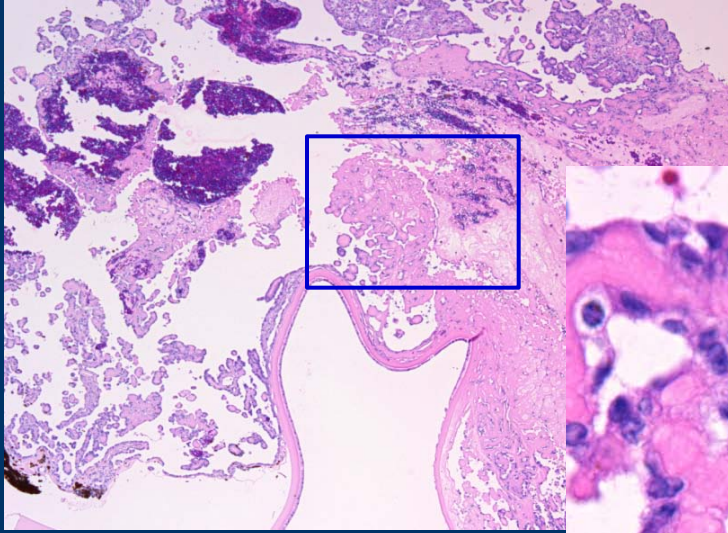
Iridociliary adenoma/adenocarcinoma

- 虹彩あるいは毛様体の神経外杯葉から発生する
- 色素沈着の有無は臨床的意義はないが、メラノサイト由来腫瘍との鑑別を要する
- イヌでは多くの場合、PAS陽性基底膜物質を豊富に産生するが、ネコでこの所見はみられない
- Adenomaが時に強膜静脈洞血管周囲へ病変が広がるが、真の浸潤ではない
- Carcinomaでは形態学的な悪性指標に加えて周囲組織への浸潤をみる

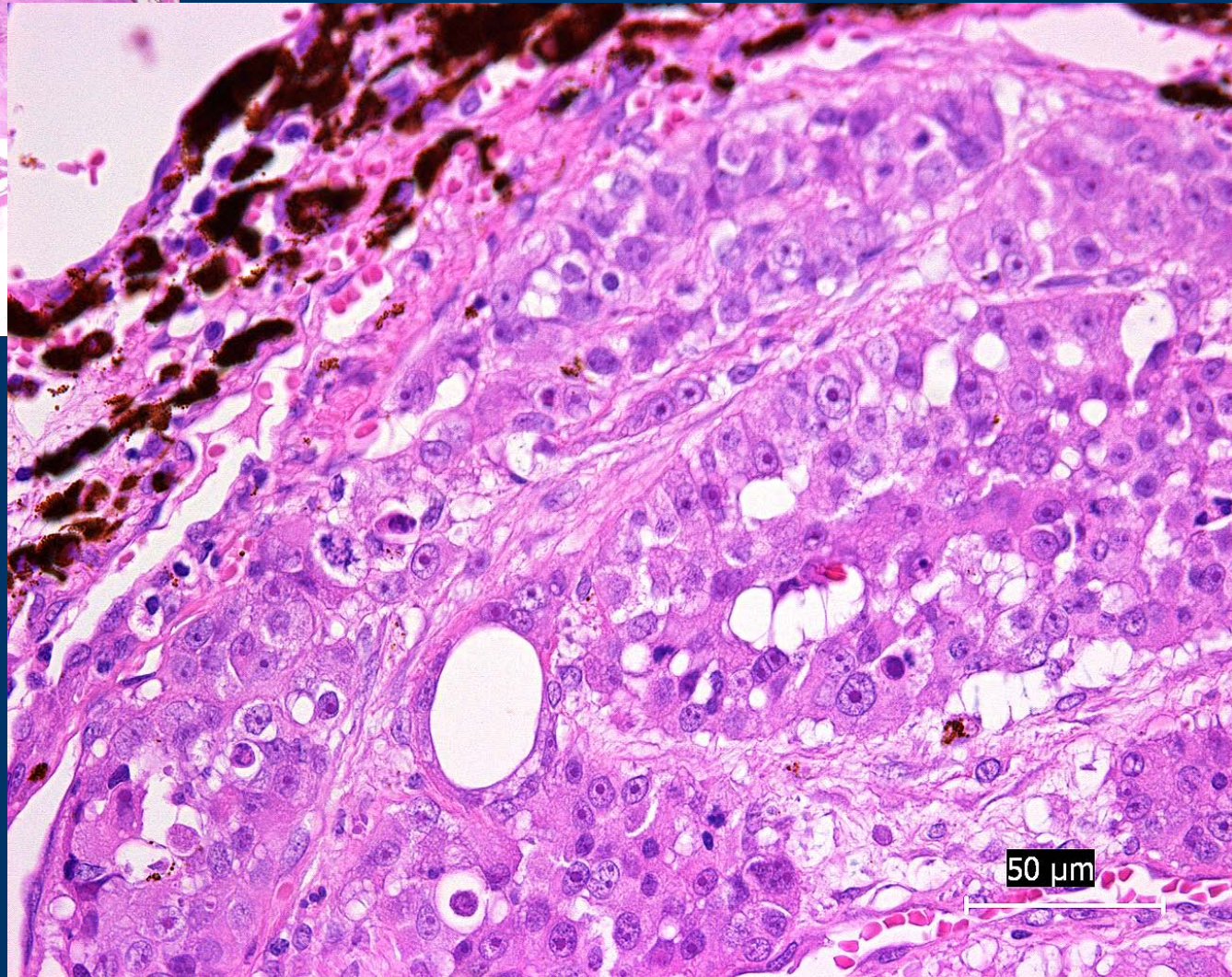
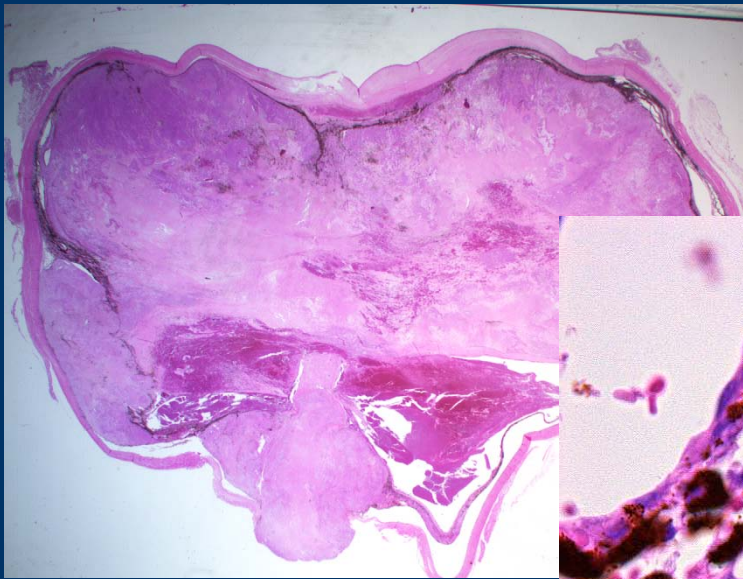


- ↳ Adenoma にみられる強膜静脈洞血管周囲への広がり悪性の指標ではない？
- ↳ 良性のメラノサイト性腫瘍でも同様？

Iridociliary adenoma Dog: 8 years old



Iridociliary adenocarcinoma Dog: 8 years old



Feline post-traumatic sarcoma

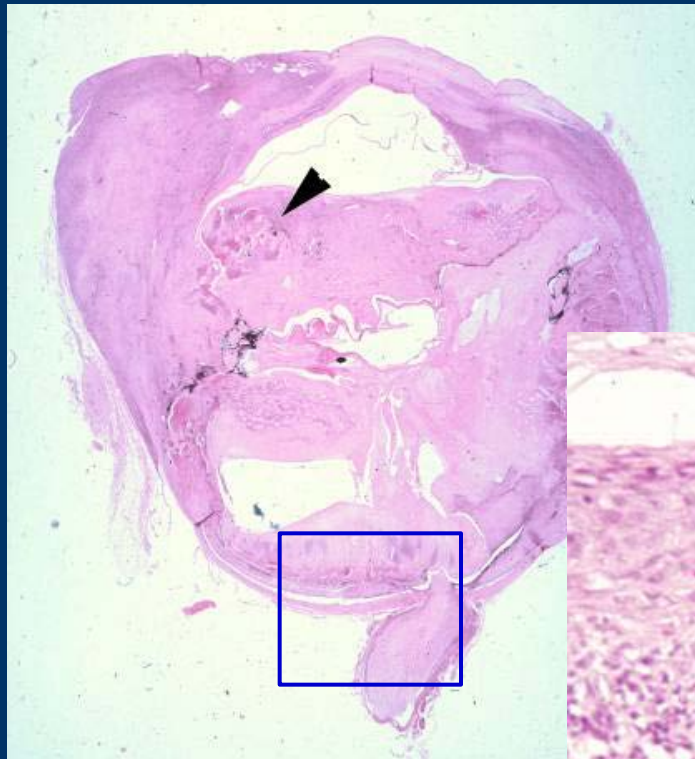
- ネコ特有の不思議な腫瘍
- 水晶体破裂を伴う眼球創傷(外科的水晶体摘出を含む)に伴ってのみ発症する
- 創傷から腫瘍発症に至る期間は長いとされているが正確な潜伏期間は不明
- 腫瘍は水晶体上皮由来と考えられており, 紡錘形腫瘍細胞には水晶体上皮と共通の細胞マーカーがみられる
- 初期には眼球を内張りするかのようには腫瘍細胞が増殖し, その後, 眼球内を埋める mass へと発育する



Dr. Dubielzig at COPLOW: 1. spindle cell variant 2. round cell variant ,
3. osteosarcoma / chondrosarcoma variant に分類

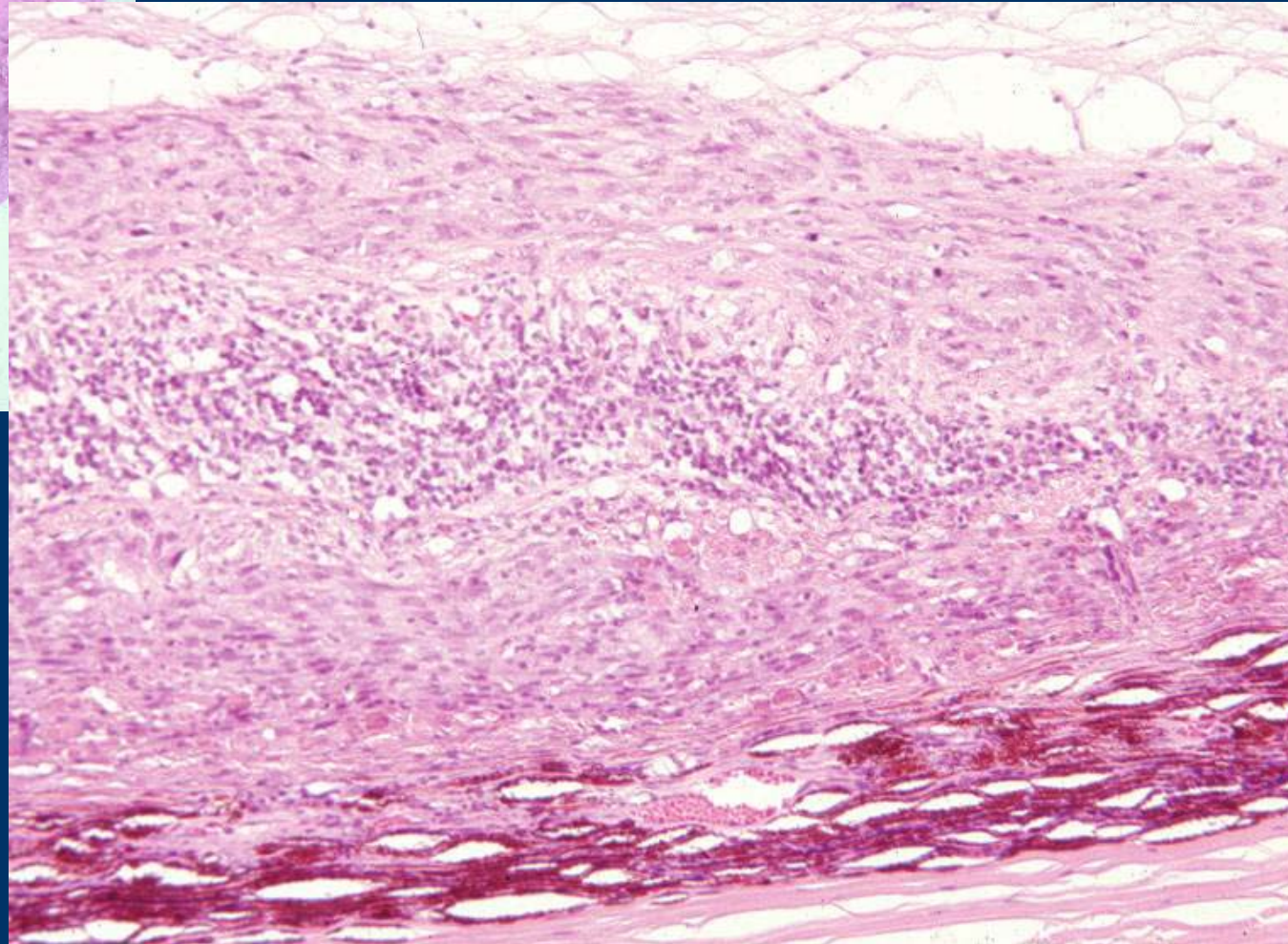
<http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/dubielzig/pages/coplw/main.html>

Feline post-traumatic sarcoma Spindle cell variant

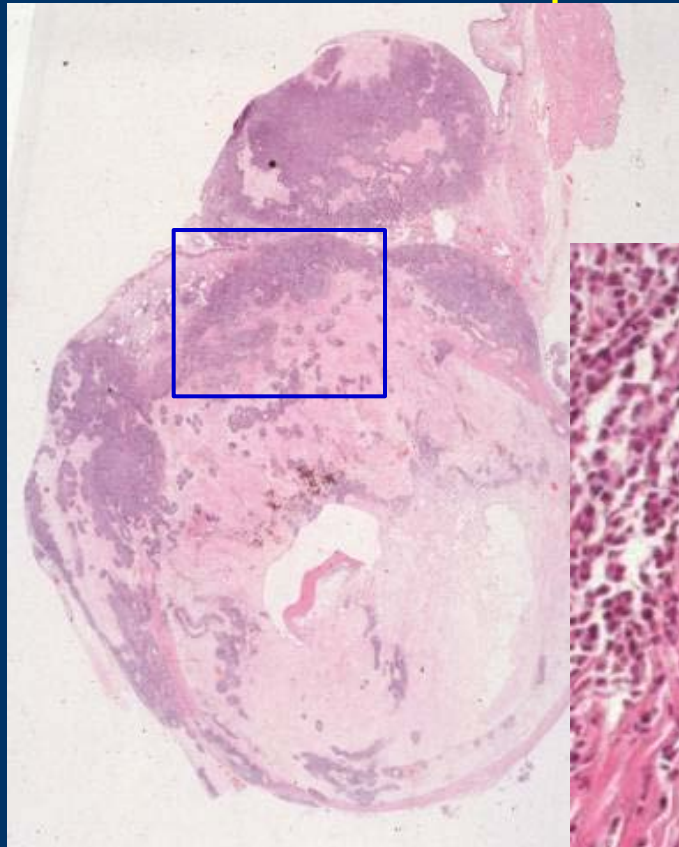


COPLOW

<http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/dubielzig/pages/coplow/main.html>

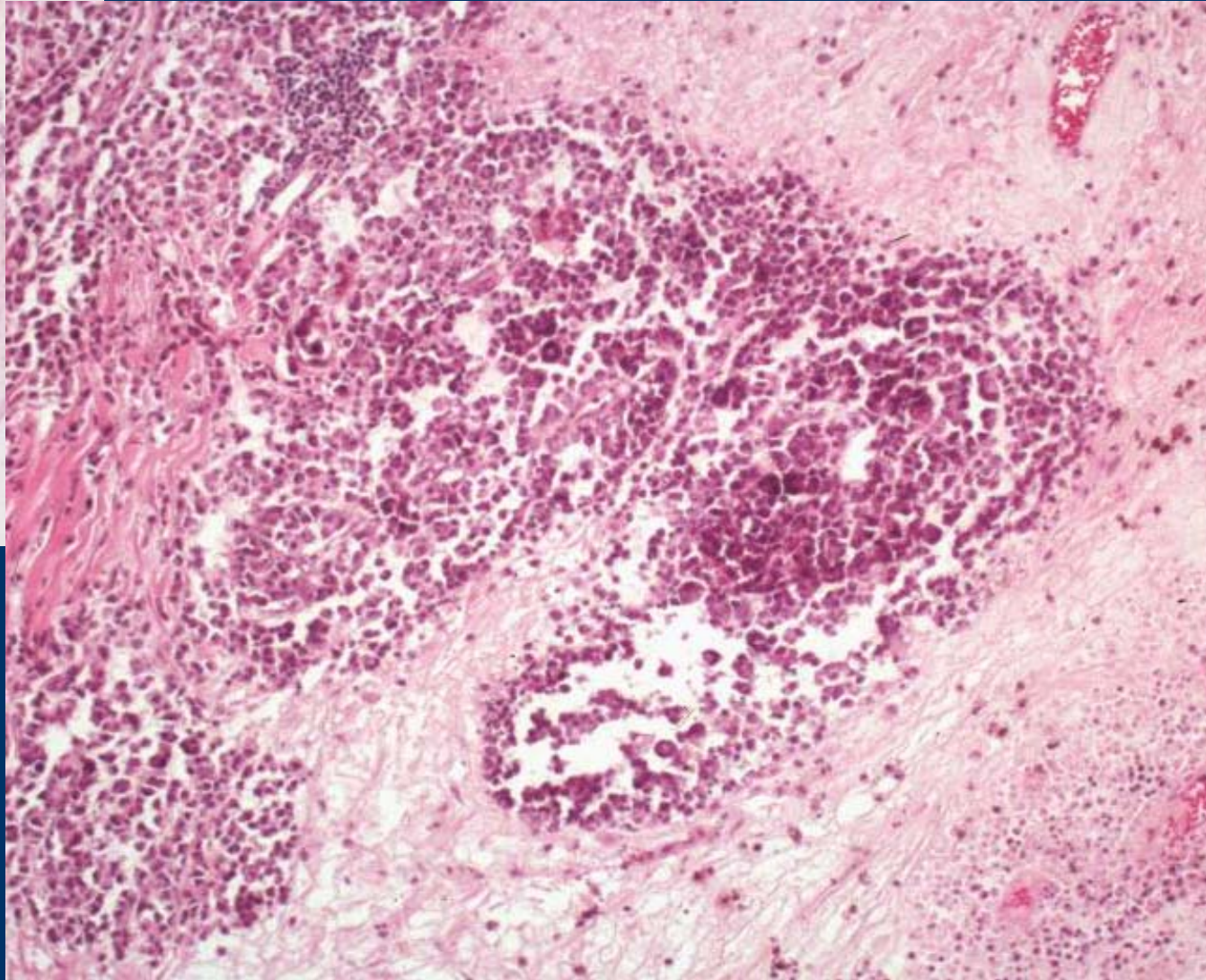


Feline post-traumatic sarcoma Round cell variant

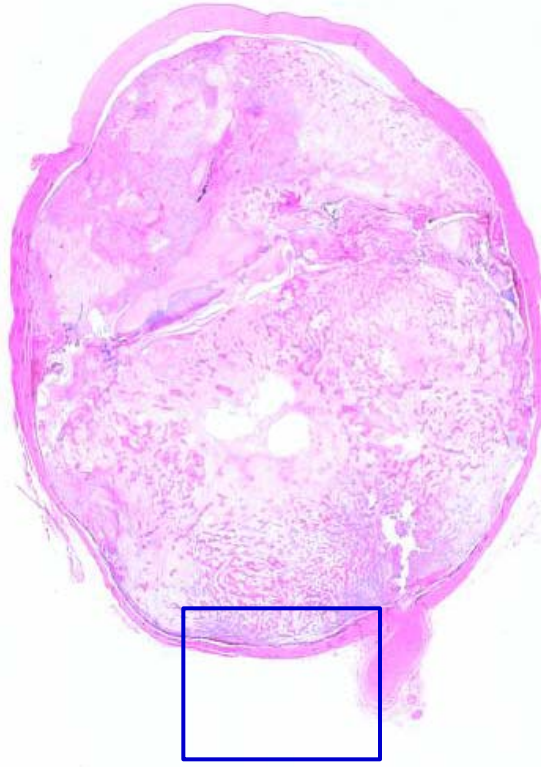


COPLOW

<http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/dubielzig/pages/coplow/main.html>

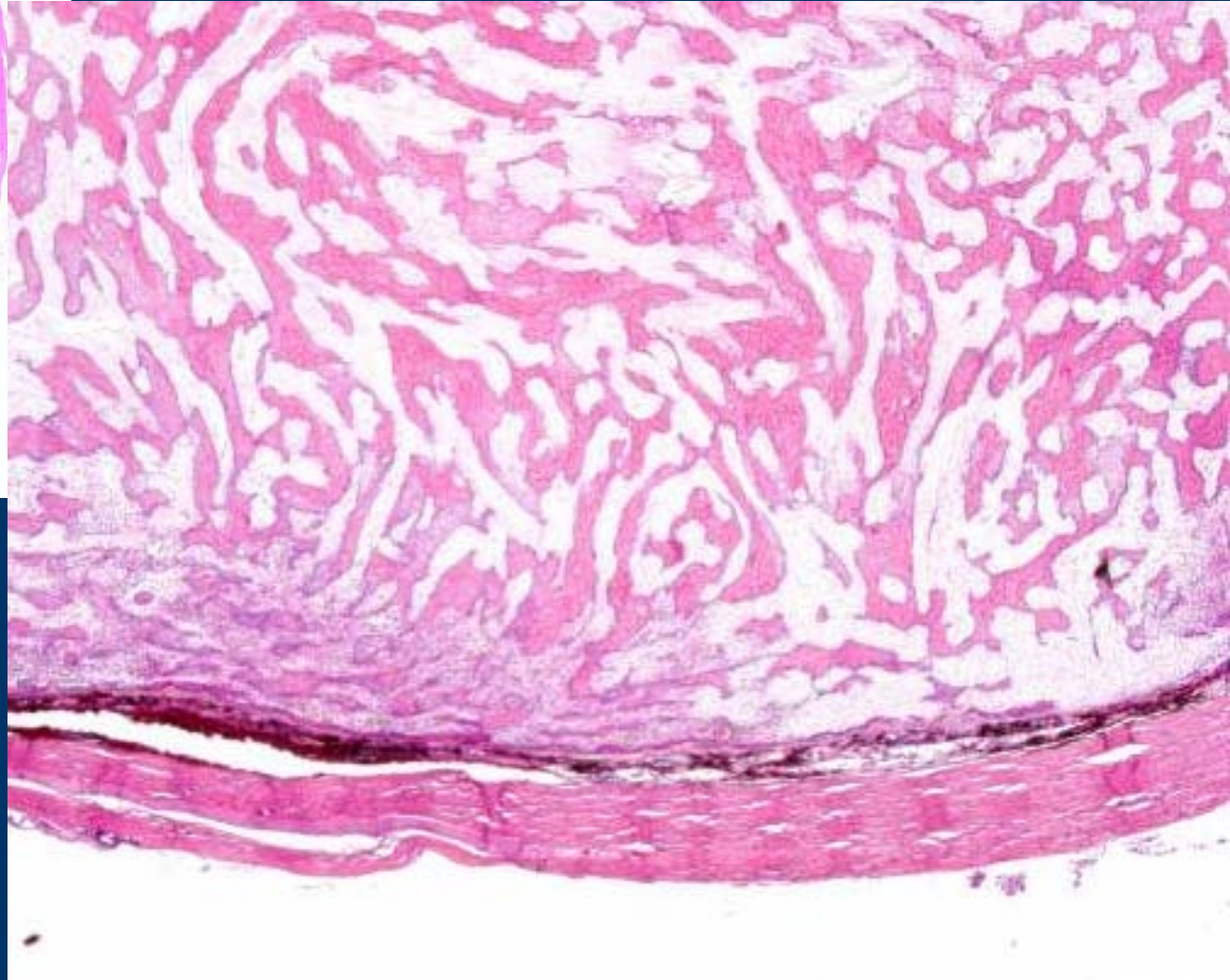


Feline post-traumatic sarcoma Osteosarcoma



COPLOW

<http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/dubielzig/pages/coplow/main.html>



Iridal spindle cell tumor of blue-eyed dogs

- 青い虹彩を有するイヌの虹彩/毛様体の色素に乏しい基質に発症する
- シベリアンハスキーに多くみられる（青い虹彩を有するイヌのうち最も多いから？）
- 病巣は虹彩基質に平坦なあるいは結節として現れ、時に毛様体に拡がる
- 転移の報告はないが、発育にともなって緑内障を併発する



⇒ 細胞起源は不明だが、神経鞘腫の組織像に類似

Iridal spindle cell tumor of blue-eyed dogs

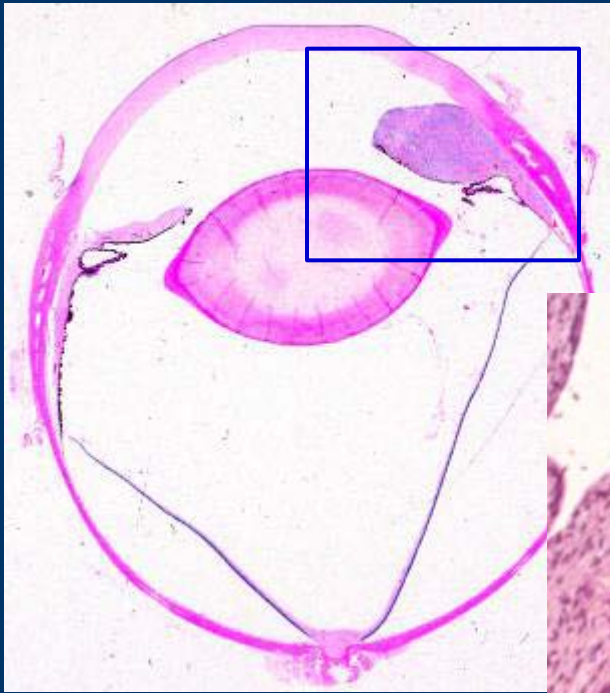
Blue Eye



Brown Eye

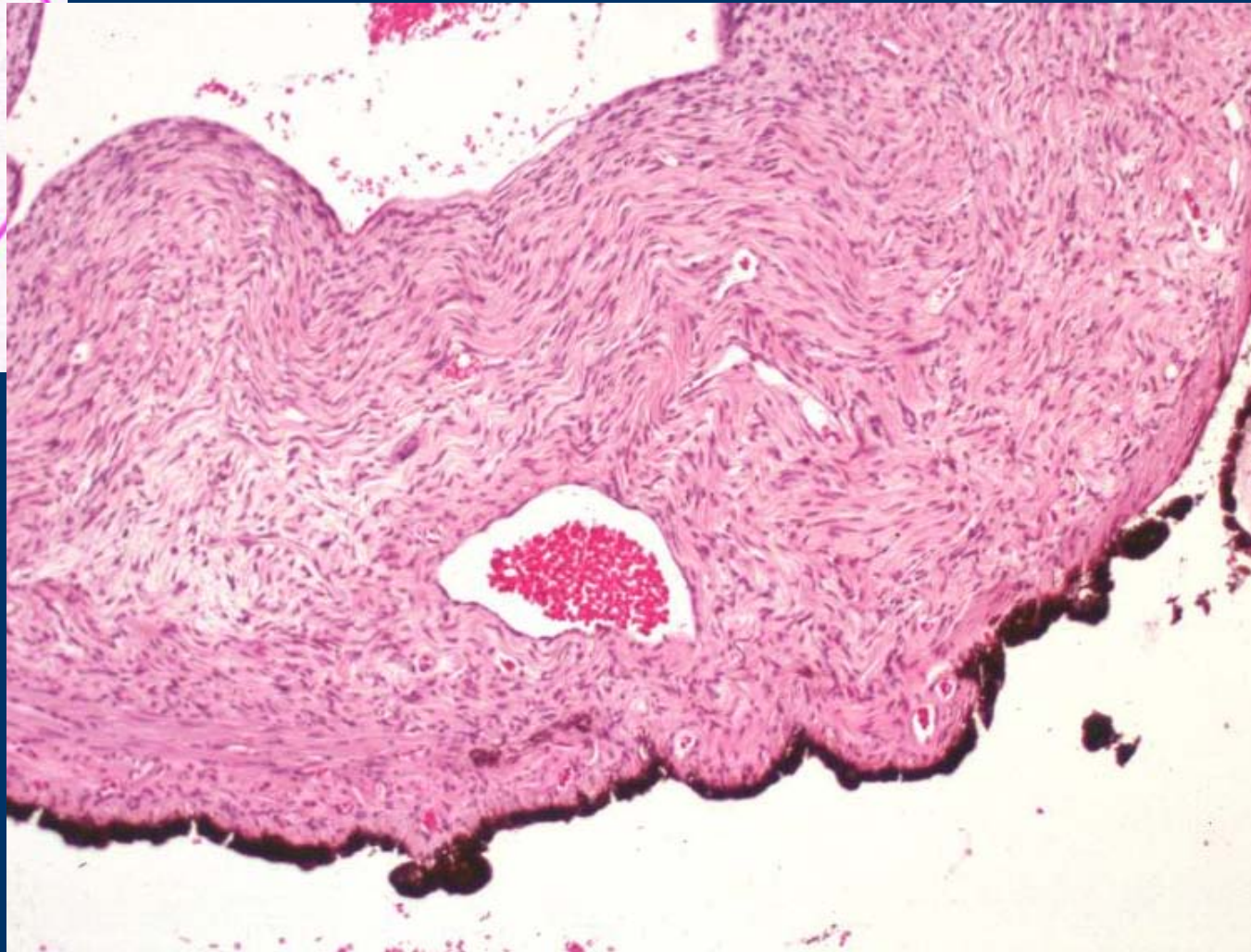


Iridal spindle cell tumor of blue-eyed dogs



COPLOW

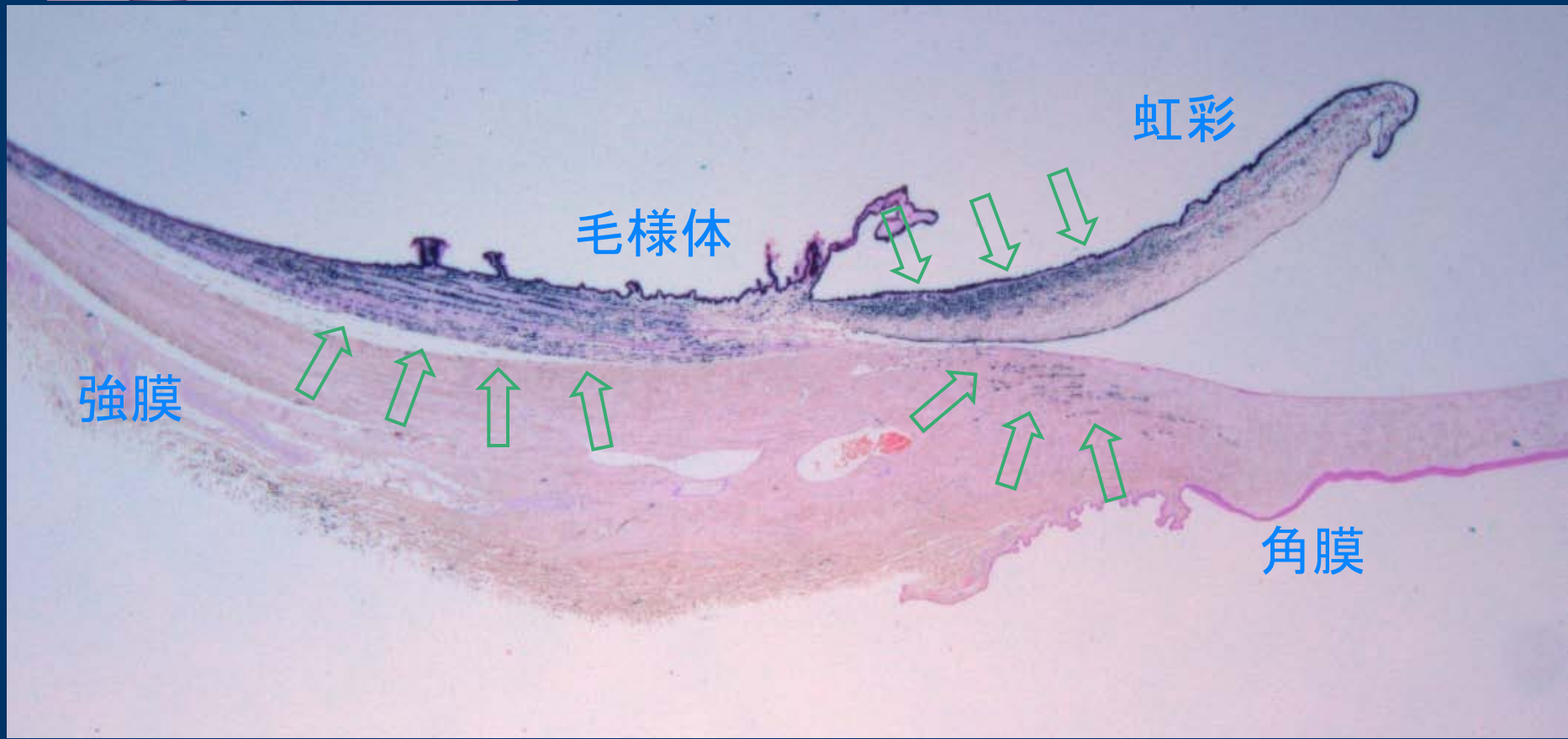
<http://www.vetmed.wisc.edu/pbs/dubielzig/pages/coplow/main.html>



Melanocyte

- Neural crest 由来細胞
- 過マンガン酸カリウムによる脱色
- 免疫染色 : HMB45, PNL2, MelanA, S100
- EMによるmelanosome

イヌの眼球



Melanocytic disorder

- Melanosis
 - メラニン色素沈着症
- Melanocytoma
 - 良性メラノサイト性腫瘍
- Melanoma
 - 悪性メラノサイト性腫瘍

Melanocytic tumor

- Haired eyelid

- Melanocytoma
 - Melanoma
-

- Conjunctiva

- Melanoma
-

- Intraocular

- Canine anterior uveal melanocytoma
- Limbal melanocytoma
- Canine choroidal melanocytoma
- Canine diffuse uveal melanosis
- Feline diffuse iris melanoma
- Feline multifocal uveal melanocytoma

Haired eyelid

■ Melanocytoma

- 皮膚にみられる melanocytoma と同じ
- Intraepithelial junctional nest, swirling, endocrine-like packet
- イヌに多く, 細胞形態に関係なく全て良性



⇒ 眼瞼結膜から発生するmelanocytic tumorは, より悪性度が高いので鑑別を要する

Haired eyelid

■ Melanoma

- 皮膚にみられる melanoma と同じ
- ネコにのみ発生
- 皮膚腫瘍と同じく Melanocytoma に比べて形態学的に悪性の指標を示す: anisokaryosis, high mitotic index, 細胞異型, 浸潤



⇒ 確定診断はメラニン色素の存在であり, 上皮との境界部に認められる腫瘍細胞に見つかることが多い

Conjunctiva

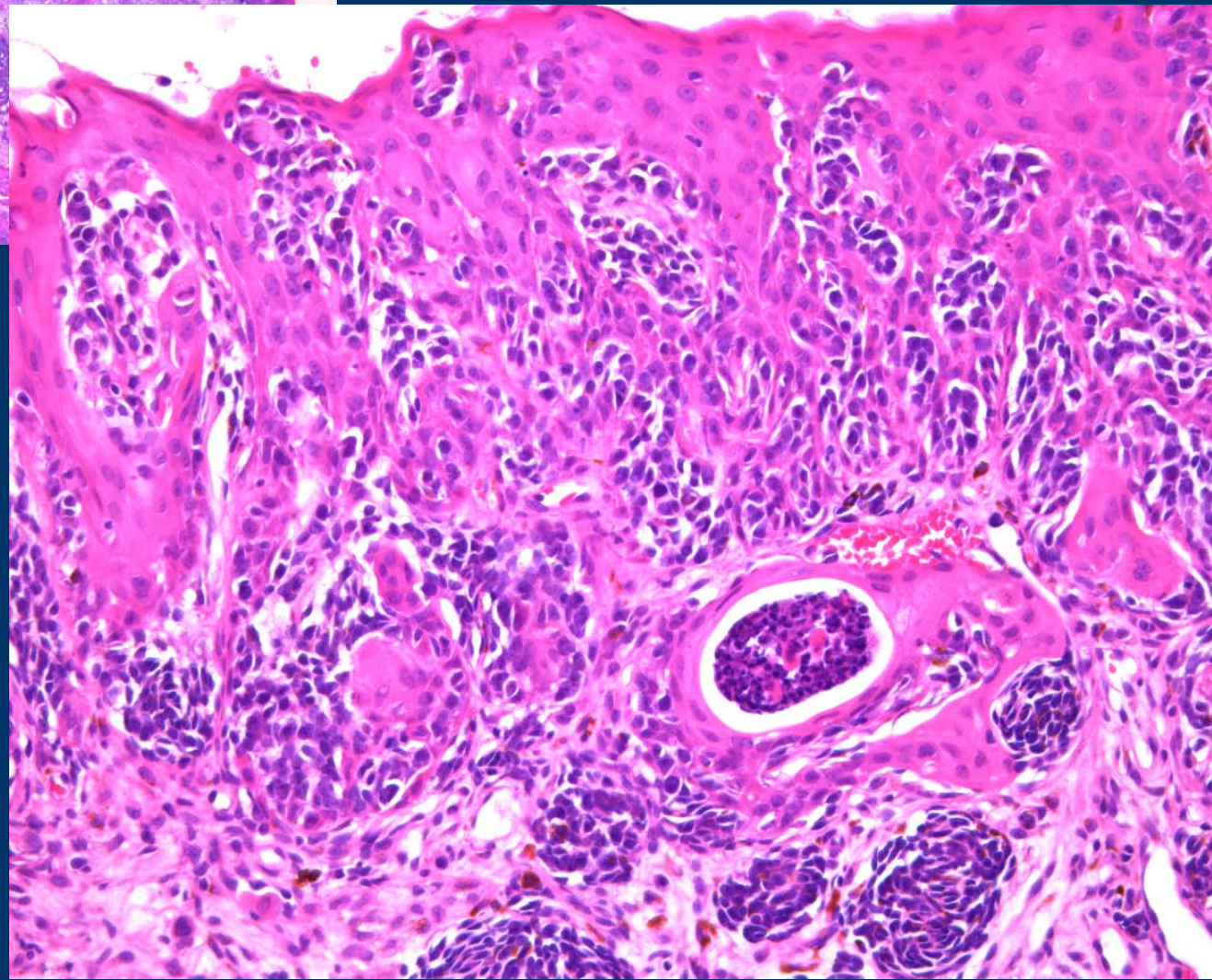
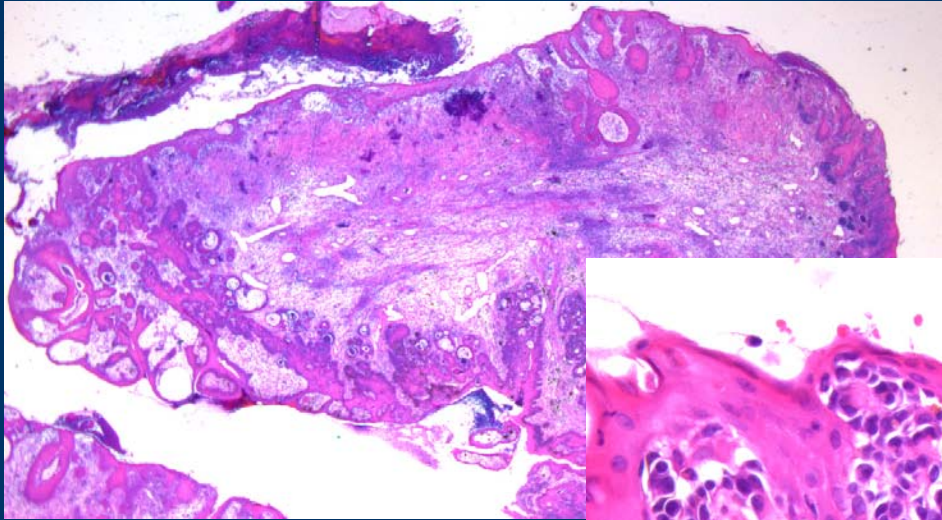
■ Melanoma

- 口腔の mucocutaneous junction におけるmelanoma と同じく, 悪性度が強い
- イヌとネコに発生
- 結膜の基底細胞層から発生し, メラニン色素に乏しい
- anisokaryosis, high mitotic index, 細胞異型などの悪性指標は必ずしも明らかでない



⇒ 形態学的な variation が大きく, 形態学的特徴と臨床学的予後の関連に乏しい

Conjunctival melanoma : dog 9 years old



Melanocytic tumor

- Intraocular
 - Canine anterior uveal melanocytoma
 - Limbal melanocytoma
 - Canine choroidal melanocytoma
 - Canine diffuse uveal melanosis
 - Feline diffuse iris melanoma
 - Feline multifocal uveal melanocytoma

Canine anterior uveal melanocytoma

- イヌにおける眼内原発性腫瘍で最も高頻度
- 虹彩あるいは毛様体の基質に存在するメラノサイトから発生
- 色素に富む大型円形・多角形のメラノサイトから成る充実性結節が眼房内に突出するか、anterior uvea を埋め尽くすように広がる
- 40xで10視野のmitotic index が3 以下であれば転移はない
- 眼房水排泄経路に腫瘍細胞がみられても転移ではない



⇒ ヒトにおける uveal melanoma とは大きく異なる

Limbal melanocytoma

- 組織形態はイヌの anterior uveal melanocytoma と同じ
- 角膜と強膜の境界部に位置するメラノサイトから発生
- 輪部から突出した結節としてみられる



結節は正常組織との境界が明瞭かつ平滑な増殖形態を示すため、外科的摘出が容易

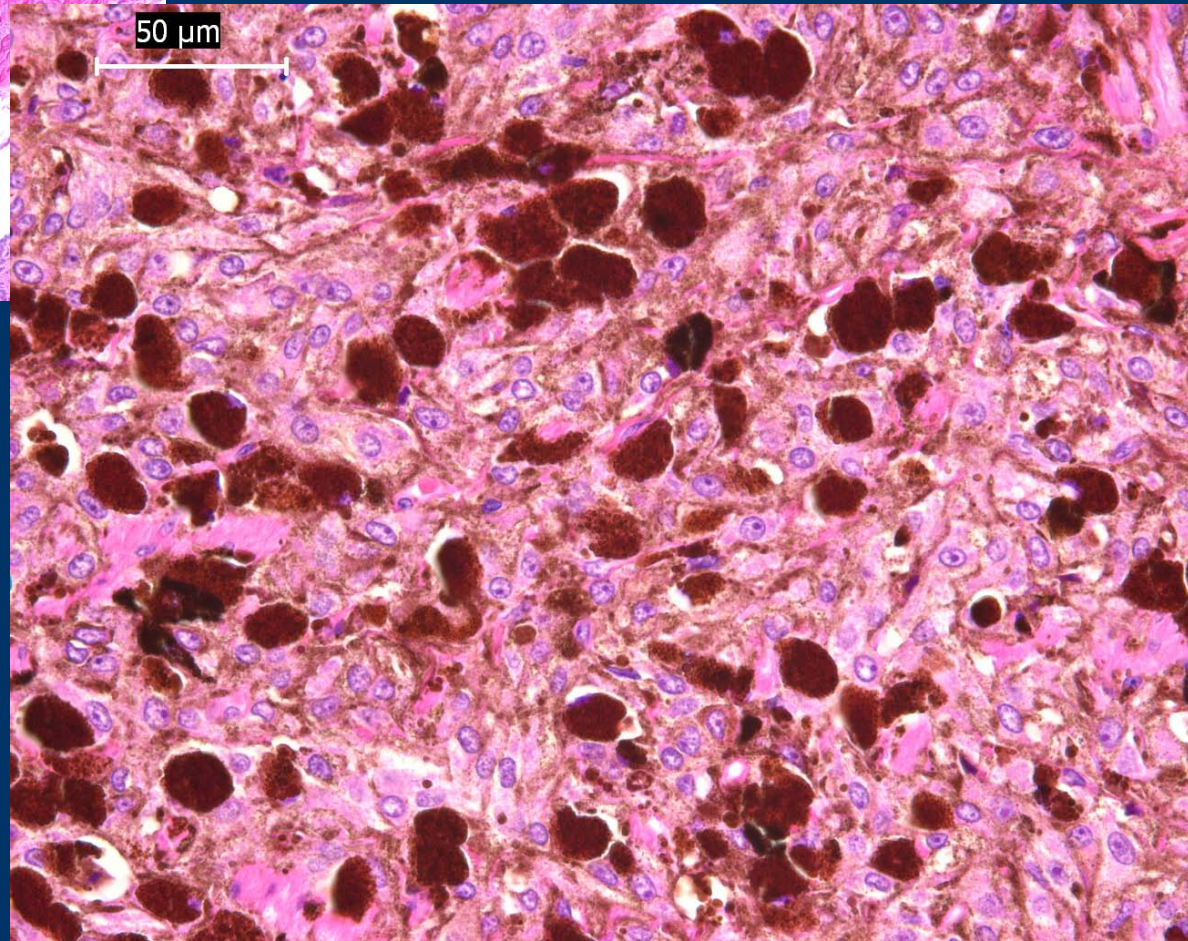
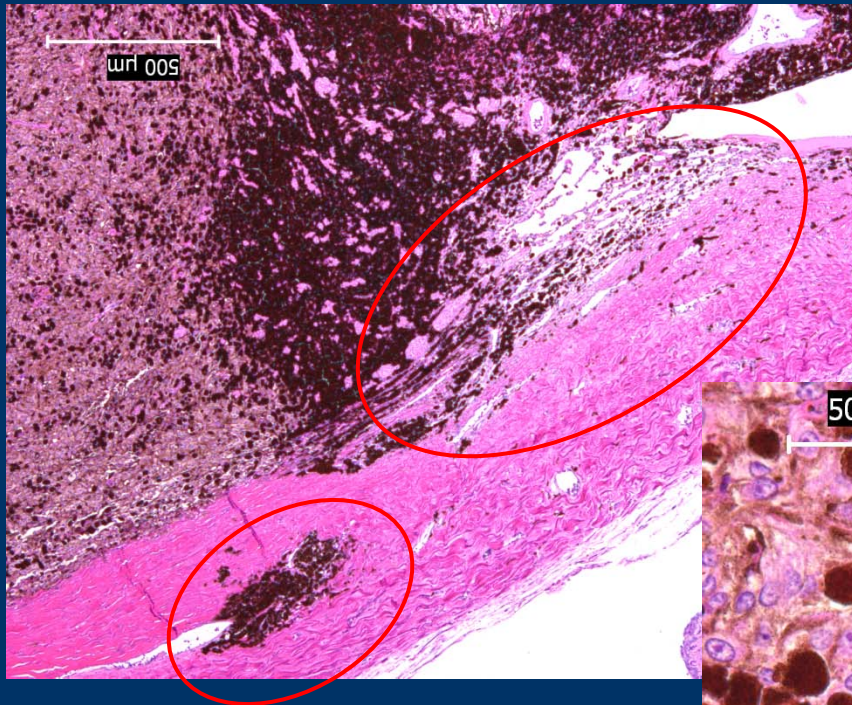
Canine choroidal melanocytoma

- 組織形態はイヌの anterior uveal melanocytoma と同じ
- 脈絡膜のメラノサイトから発生
- 硝子体腔に突出する結節



↳ 発生する解剖学的位置により、網膜剥離を来すことがある

Canine anterior uveal melanocytoma : dog 9 years old

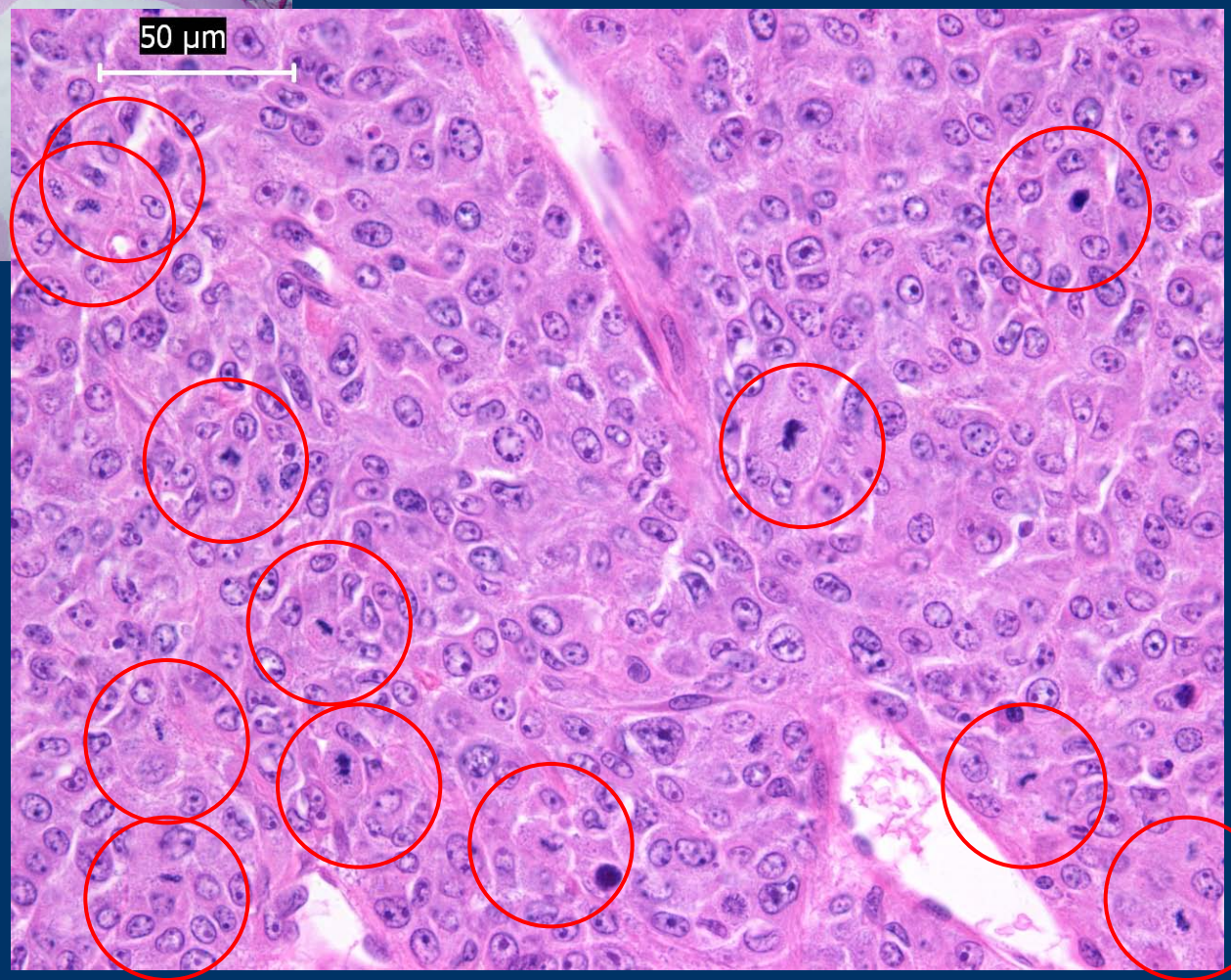


Canine anterior uveal melanoma : dog 12 years old

細胞異型は軽度でmitotic index も低い



Canine anterior uveal melanoma : dog 9 years old



Canine diffuse uveal melanosis

- イヌ, 特にケアンテリアに多く発生
- anterior uveal melanocytoma と形態を同じくするメラノサイトが anterior uvea からび慢性に増殖する
- 脈絡膜にも達するため脈絡膜が厚くなる



- ↳ 臨床的に重要な病変で, trabecular meshwork をふさぐため, 緑内障を併発する

Canine melanocytic tumors

- Haired eyelid
 - Melanocytoma
- Conjunctiva
 - Melanoma
- Intraocular
 - Anterior uveal melanocytoma
 - Limbal melanocytoma
 - Choroidal melanocytoma

メラノサイト性腫瘍について、発生部位によっては良性腫瘍のみ、あるいは悪性腫瘍のみの記述しかなく、また、第三眼瞼には adenocarcinoma の分類しかないが、これは報告がないためなのか



- ⇒ WHO分類に記載がない腫瘍も観察される
- ⇒ 第三眼瞼にはイヌおよびネコともに adenoma, mixed tumor がみられる
- ⇒ イヌおよびネコの intraocular melanocytic tumor を発生部位別に分類することの意義

イヌの anterior uveal melanocytoma が大型化して眼球組織構造を破壊した場合でも良性腫瘍と診断すべきなのかどうか

- 眼球腫瘍に限らず，形態学的に良性腫瘍と診断された腫瘍が大型化して生体の QOL に影響を与えることがある
- この状況を悪性腫瘍とするかどうか



⇒ 形態学的診断は良性腫瘍とし，予後にその旨を示すのがよい

e.g. 腫瘍は形態学的に良性の像を呈するも，その解剖学的位置から腫瘍が大きく発育した場合には生体の QOL に影響を与えることを十分に考慮する必要がある。

腫瘍細胞が房水排出経路に観察されても浸潤とはみなさない

■ WHO

- Because aqueous drainage pathways are normally populated by resident melanocytes, the spread of tumor into the limbic sclera (following the corneoscleral drainage pathway) or into peripheral choroid (the uveoscleral drainage pathway) does not require that the tumor cells violate any genuine tissue barriers.
- Such extension should not be considered true invasion and is not predictive of metastasis, **even though the scleral extension may occasionally result in orbital implantation of tumor.**



この時点では浸潤とはみなさないまでも、結膜・眼窩への浸潤を示唆する所見

書物によって眼球腫瘍に関する分類が異なる

e.g. WHO, Veterinary Ocular Pathology, Tumors in Domestic Animals

- 眼球腫瘍に限らず, それぞれの書物に特徴がある
- WHO分類は臨床経過に重き
- Basic and Applied Pathology



- ↳ 臨床現場で形態学的所見にとどまる報告書では混乱を招きかねない
- ↳ 臨床現場には病理報告書に予後を示す記述を加える
 - イヌ・ネコの眼内腫瘍については転移を誘発することからbiopsyは通常実施されない
 - 治療方針を定めるための病理検査ではない
 - 腫瘍・眼球摘出処置後の病理検査

e.g. Canine anterior uveal melanocytoma

■ 形態学的所見:

病変は虹彩から眼房に突出する境界明瞭な非浸潤性の細胞性結節より成る。結節は、主に大型多角形・円形細胞で構成され、多くの細胞は免疫組織化学などで確認されるメラニン色素を含む。核異型はなく、mitotic index は非常に低い。また、腫瘍細胞が meshwork pathway に散見される。

■ 形態学的診断:

WHO分類: Canine anterior uveal melanocytoma

■ 予後

本腫瘍は形態学的に良性の像を呈し、この種の眼内メラノサイト性腫瘍はWHO分類で転移はないとされている。腫瘍細胞が meshwork pathway に観察され、房水排出経路に沿った腫瘍細胞の分布は腫瘍浸潤ではないと考えられるものの、経過とともに結膜・眼窩への浸潤増殖を来すことがある。さらに、腫瘍塊の成長に伴い結節が眼房あるいは anterior uvea 領域を占めることで、QOL に支障を来すことが予想される。

イヌとネコの眼球腫瘍のWHO分類

- 臨床からの視点に重きを置いた分類
- 全ての腫瘍を網羅しているわけではない
- 他の関連書物と併用することで目的に合った引用をすることで活用

数多くの先生方のお力をお借りしました。
ありがとうございました。

稲垣 覚

MSD Japan

尾崎 清和

摂南大学

瀧本 善之

タキモト動物病院

R. Dubielzig

Comparative Ocular Pathology Laboratory of
Wisconsin (COPLOW), USA

R. Ofri

Hebrew University , Israel

P.C. Stromberg

Ohio State University, USA

他多数

(50音順敬称略)