原 著

血管肉腫の細胞診

——11 症例の分析——

獨協医科大学病理¹⁾, 病院病理²⁾山田 喬¹⁾ 高木 道生¹⁾ 本間 浩一¹⁾ 佐藤 豊彦²⁾県西部浜松医療センター中検病理³⁾, 細胞診⁴⁾岡本 一也³⁾ 土井 久平⁴⁾千葉県がんセンター病理⁵⁾, 細胞診⁶⁾田中 昇⁵⁾ 池田 栄雄⁶⁾

血管肉腫の原発巣から7例（頸部3, 大腿2, 下腿1, 胸壁1）および転移巣から4例, 合計11例からの剥離細胞とその組織学的背景について検索した。

大量の出血が共通の所見であるが, その剥離肉腫細胞像はかなり幅があり, 大別すると血管内皮細胞由来と血管周皮細胞由来の肉腫細胞がみられ, その他各種の細胞像があり, 以下の細胞成分ならびに配列がみられた。

(1) 紡錘状ないし線維状の異型細胞 (hemangiopericyte type), (2) 内皮細胞由来の異型細胞 (endothelial cell type), (3) 大小の組織球様細胞 (histioid cells) で, ヘモジデリンあるいは赤血球を貪食した細胞および多核巨細胞, (4) 血管様配列を形成し, その内腔に血球を含む細胞配列。

これらの所見から細胞学的特徴を提唱した。

Key words : Hemangiosarcoma——Cytologic diagnosis——Morphology

Cytomorphologic analysis on 11 hemangiosarcomas

Takashi YAMADA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Michio TAKAGI¹⁾, M.D., Kouichi HONMA²⁾, M.D., Toyohiko SATO²⁾, C.T., J.S.C., I.A.C., Kazuya OKAMOTO³⁾, M.D., Kyuhei DOI⁴⁾, C.T., J.S.C., I.A.C., Noboru TANAKA⁵⁾, M.D., F.I.A.C., Hideo IKEDA⁶⁾, C.T., J.S.C., I.A.C.

Department of Pathology¹⁾ and Hospital Pathology²⁾, Dokkyo University School of Medicine
Laboratory of Pathology³⁾ and Diagnostic Cytology⁴⁾, Hamamatsu Medical Center

Department of Pathology Research Institute⁵⁾ and Diagnostic Cytology Laboratory⁶⁾, Chiba Cancer Center

論文別刷請求先 ☎321-02 栃木県下都賀郡壬生町 獨協医科大学第1病理学教室

昭和58年1月18日受付

は じ め に

穿刺吸引細胞診が普及するにつれて, ますます非上皮性悪性腫瘍に関する細胞学的知見を良く知ることが必要となってきた。

われわれは, すでに種々の非上皮性悪性腫瘍細胞について検討してきたが, いまだ血管肉腫の細胞像については整理していないし, 文献的にもこの腫瘍についての記載は少ない^{2,6,14)}。そこで, 今回は種々の施設のご協力を得て, この肉腫の形態について観察する機会を得た。この肉腫もまた, 種々の形態学的幅のある腫瘍であるが, その11例*について検索した結果, いくつかの知見を得たので報告したい。

* この症例のうち, 症例8(表1)は, 同愛記念病院の症例であり, その詳細は文献5)に症例報告として発表されている。

表 1 血管肉腫症例

症 例	性	年 齢	腫瘍発生部位と細胞採取方法	細 胞 学 的 所 見							
				1.spindle shaped or fibrous cells	2.endothelial		3.large or small histiocytes (erythrophagia)	4.multinuclear cells	5.capillary vessel like arrangement	6.blood hemosiderin	cell type
1. 岩 ○ 三 ○	♂	79	頸背部(原発) 穿刺吸引	卅	+	—	+	+	—	+	pericyte
2. 加○は○え	♀	41	頸部(原発) 直接塗抹	+	卅	卅	—	—	—	卅	mixed
3. 羽○て○子	♀	33	肺(転移) 直接塗抹	卅	+	—	—	—	—	+	pericyte
4. 木○日○男	♂	47	胸腔瘻孔(転移) 直接擦過	—	卅	卅	+	—	—	卅	endoth.
5. ※	*	*	肺(転移) 喀 痰	—	卅	+	—	—	—	卅	anaplastic
6. 水○ひ○子	♀	33	大腿(原発) 穿刺吸引	+	卅	—	卅	+	+	卅	anaplastic
7. 江 ○ 幸 ○	♀	39	大腿(原発) 穿刺吸引	+	卅	—	卅	卅	+	卅	mixed (anaplastic)
8. 横 ○ 照 ○	♀	40	骨髓(転移) 穿刺吸引(脾原発)	—	卅	—	—	—	—	+	mixed
9. 松 ○ 辰 ○	♂	53	左頸部(原発) 穿刺吸引	+	+	+	+	—	卅	+	mixed
10. 根○未○助	♂	48	胸 水 胸壁(原発) および直接擦過	+	卅	卅	—	+	—	卅	endothel
11. 坂○エ○コ	♀	18	下腿(原発) 穿刺吸引	—	+	+	—	—	—	+	endothel

※ 古い症例であるので臨床データ不明

症 例

対象例は獨協医科大学、千葉県がんセンター、国立がんセンター、東京医科歯科大学、同愛記念病院の症例であり、悪性血管内皮腫、あるいは悪性血管周皮腫と診断された合計 11 例の血管肉腫である。細胞は、主として穿刺吸引により得られた材料であるが、表 1 に示すごとく、その他の方法により採取されたものも含まれている。細胞の固定染色は 9 例に、湿潤固定、パパニコロウ染色を、そして症例 5 および症例 8 は乾燥固定後 Giemsa 染色を行ったものである。これらの腫瘍細胞の形態を retrograde に総合的に検索した。

剝離細胞学的所見とその病理組織学的背景

対象例 11 例の病理組織像は malignant angiopericytoma あるいは malignant angioendothelioma と診断されたもので、それぞれの症例で、その要素の多寡はかなり異なる。いずれも血管内皮の異常増殖と、血管周囲の線維状細胞の異常増殖よりなる腫瘍であった。1 例（症例 5）は、未分化型の血管肉腫であり、いわゆる Kaposi 肉腫といわれる症例である。

その採取部位は、原発巣から 7 例（頸部 3、胸壁 1、大腿 2、下腿 1）であり、残りの 4 例は転移巣から採取された。

剝離細胞像は、症例によりかなり差があり、すべてに共通な所見は赤血球（出血）が多量にあり、その間に、いくつかの異なった細胞の混合集団を認めた。その種類は、(1) 紡錘型ないし線維状の異型細胞（hemangioperi-

cyte type）、(2) 内皮細胞由来の異型細胞（endothelial cell type）、(3) 大小の組織球様の細胞で、ヘモジデリンあるいは赤血球を貪食している細胞も含む（phagocytic cell）、(4) 多核巨細胞などである。その特徴は以下のごとくである。

内皮細胞由来の異型細胞（内皮細胞型）endothelial cell type：比較的大きく、扁平な細胞質の広い細胞であり、一見上皮様の結合を示すシートを形成することもある。しかし、その結合は疎で、図 1 に示すごとく細胞間隙がみられる。中央、ないし若干偏在した核に特徴があ

図 2 内皮細胞型の血管肉腫細胞シート
(Pap. 染色, ×100)

個々の細胞は図 1 と同様であるが、上皮様の細胞配列がみられる。しかし細胞間は、かなり開大し、通常の上皮間の結合とは異なる。

図 1 内皮細胞型の血管肉腫細胞 (Pap. 染色, ×1,000)

典型的な内皮細胞型の肉腫細胞で、ほとんど遊離散在性。1 ないし 2 個の大きな円型、打ち抜き状 (punched out) の核小体とクロマチンは比較的少なく、顆粒状凝集がみられる。核膜は円滑で均等に肥厚している。

図 3 内皮細胞型の血管肉腫組織 (H-E 染色, ×200)

左の組織からは、図 1 の細胞が採取された。右の組織からは、図 2 の細胞が採取された。

図4 血管周皮細胞型の血管肉腫細胞 (Pap. 染色, $\times 100$)
典型的な紡錘状, ないし線維状の肉腫細胞中央上に, 巨大な肉腫細胞も混在している。

図5 血管周皮細胞型の血管肉腫細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)
上の写真は線維細胞状の肉腫細胞, 下の写真はその多核細胞。

図6 血管肉腫の組織像 (H-E 染色, $\times 200$)
血管内皮細胞由来の肉腫細胞, および血管周皮細胞由来の肉腫細胞の両者が増殖している型。

図7 ヘモジデリンあるいは赤血球を食食した血管肉腫細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)
一部に明らかに組織球もヘモジデリンを食食している。血管周皮型の細胞も混在。

図8 赤血球を食食した血管肉腫細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)

り, 核膜は比較的円滑で比較的均等に肥厚し, いずれにもクロマチンの顆粒状凝集がみられるが, その量が少なく, 核は透けてみえる。核小体は, 大きく打ち抜き状である (図1, 2)。

図3の左は図1の, 右は図2の細胞が採取されたそれぞれの組織であるが, 異型の内皮細胞よりなる血管形成の著明な血管肉腫である。

紡錘状ないし線維状の異型細胞 (血管周皮細胞型—hemangiopericyte-type): この細胞は症例によりかなり異なるが, 通常これ単独では線維肉腫細胞と区別できない細長い線維状の異型細胞から, 幅広い紡錘状ないし不整形の細胞である。核はこの線維状細胞の中央, あるいは偏在して一方の端にあたりし, その大きさはかなり異なる (図4, 5)。症例によっては, 図5の下に示すごとく多核細胞も含まれる。このような細胞は, 図6に示すとき血管周囲の線維状の腫瘍細胞の増殖がみられる (いわゆる hemangiopericytoma の型) 症例から

図 9 未分化型の血管肉腫例に出現した多核細胞（上）と巨細胞（下）（Pap. 染色，×400）

図 10 未分化な巨細胞のみられる血管肉腫細胞の組織像（H-E 染色，×200）

図 11 Kaposi 肉腫が肺に転移し，喀痰中に剝離した肉腫細胞（H-E 染色，×400）

図 12 図 11 の Kaposi 肉腫細胞例における肉腫細胞の強拡大像（Pap. 染色，×1,000）

より多く採取された。

組織球様細胞および貪食細胞：図 7 に示すとき異型の組織球様の細胞と，一見血管周皮細胞に近い紡錘状細胞にヘモジリンや赤血球の貪食がみられた。図 8 では，明らかにクロマチンの豊富な腫瘍細胞にも赤血球が封入されたりしており，その種類は必ずしも組織球のみではないが，貪食作用のある細胞がみられた。また，まれではあるが図 1 の右下にみられるように，内皮細胞と思われる細胞質にも赤血球の封入がみられた。

このほかに図 10 の組織にみるような未分化型の腫瘍では，図 9 のとき多核細胞や巨細胞がみられた。これは，症例 6, 7 のみである。Kaposi 肉腫の症例 5 では喀痰から採取された別格の材料であるが，図 11, 12 に示すとき未分化細胞のみが採取された。これらは内皮細胞型に属するものと思われる。

図 13 のごとく細胞の集塊の配列が内腔を囲むような配列があり，そのなかに赤血球が入りこんでいる状態が症例 6, 7, 9 の 3 例にみられた。

これらの異なる種類の細胞の出現は，症例により著しく異なり，その混合の比率をみると，内皮細胞由来の異型細胞がより多い例は 8 例あり，そのうち，とくに多い例は 5 例で，その組織像は明らかに内皮細胞由来の腫瘍細胞の増殖が主体であった。これに対し，紡錘状ないし線維状の異型細胞がとくに多い例では 2 例あり，この例は線維肉腫との区別が不可能であると思われた。残りの例は，上記 2 種の細胞がともに同様な頻度でみられた例である。

赤血球を貪食した組織球様細胞や，さき示した血管

図 13 血管内皮細胞型の肉腫細胞塊 (Pap. 染色, $\times 400$)

相互に内腔を形成し毛細血管類似の構造を形成し, その内腔の一部に血球が入りこんでいる。

形成様の細胞配列は, 意外に少なく4例にみられた。それ以外の所見は, 表1に示す。

考 察

血管肉腫の組織学的構成は, 少なくとも二つの要素——内皮細胞と周皮細胞——から成りたっており, それぞれの要素の一部あるいは両者の悪性増殖を示す腫瘍であることは, すでに一般に認識されている。その組織像についての知見も十分整理されている^{4,11,13}。しかし, その発生頻度は他の肉腫に比べて低く, その最も頻発する部位は頸部であると報告されている。

この血管肉腫についての剝離細胞学的特徴についての報告は少なく, その発生頻度が低いと思われるが, 1~4例の症例の細胞所見を報告しているにすぎない。しかも, これらの例のすべては術前の細胞診により血管肉腫と同定されているわけではない^{1,3,5,7~10,12}。

われわれの症例も残念ながら術前にそれと同定した例はなく“肉腫”が疑われたにすぎない。これは血管肉腫について, 細胞学的特徴が十分認識されていないことに原因すると思われる。

幸いにして今回多くの方々のご協力を得て, 自験例を含めて11例の血管肉腫の細胞像を比較検討することができた。

肉腫に由来する細胞は, その症例により著しく異なる

ことは良く経験することであるが, 血管肉腫の場合にも, そのことがとくにいえるようである。11例の観察結果に基づく判断であるが, その病理組織像に一致してかなりその剝離細胞像に幅があり, その幅を知らずに正しい診断はできないことが痛感された。一方では, 線維肉腫と区別困難な例から, また症例10のごとく(図2), 内皮細胞型の異型細胞であるが一見すると腺癌細胞に見間違えられるような例があることは, この組織型の差による剝離細胞の違いを強く印象づける所見といえよう。

少数例に基づいた剝離細胞所見の報告ではあるが, われわれの症例でもみられた細胞像のかかなりの部分は, すでに報告されている。

内皮細胞型の細胞を, Nguyen ら, De Gaeyani と Trentini³ は報告しており, 広い細胞質, 均一な分布を示す vesicular な核クロマチンを指摘しているが, 核小体の記載が若干異なっている。Nickel と Koivuniemi⁹ も同様な所見を報告している。斉藤ら² は, 核輪縁の切れ込みを強調しているが, これは自験例では未分化型のみにもみられた。線維ないし紡錘型の周皮細胞由来の細胞に関する記載も Nauyem Nguyen と Trentini¹⁰, De Gaetani ら³, そして Abele と Miller¹¹, そして浜津と利部⁷, Masin M と Masin F⁸ が報告しており, むしろこの細胞型の記載のほうが多いように思われる。しかし phagocytotic な細胞に関しては少なく, そのなかで Nguyen らの記載が最も詳しい(彼は, この種の細胞は

肝の Kupffer Cell と同様の細胞であるとしている)。しかし、他にはあまり詳細な記載はない。われわれの例でも、ヘモジデリンや赤血球を貪食する例は必ずしも多くなく、これは血管肉腫症例の一部の型にみられる所見であらう(表1)。

細胞群における配列は、大変興味ある所見で、毛細血管を思わせるような腫瘍細胞の配列、とくに2個の Tadpole-like cell が囲む内腔には赤血球が封入されていると De Gaetani と Trentini は記載しており、また Nickels と Koivuniemi は knob-like (引き手様の) 形を示す細胞塊の外側に内皮細胞の配列をみている点は、やはり血管の構成を示しているように思われる。しかし、そのようにはっきりとした配列は、自験例では明らかでなく、むしろ前者の毛細管様配列がみられたのみであった。

これらの従来報告例は少数例のため、組織像との対比がなく、ここに記載した所見の一部分の細胞像を示しているものと思われる。

結 語

血管肉腫 11 例の剥離細胞学的所見を検討し、その細胞学的特徴を記載した。

これらの細胞像は、その組織学的型により異なるので、単純に単一な細胞像によって特徴づけられる細胞像ではないことを強調したい。

本研究に用いた1症例の剥離細胞標本、ならびに病理組織標本を拝借させて戴き、種々ご指導戴いた同愛記念病院中央検査科科長・福島範子先生に深甚なる謝意を表します。

Summary

Cytologic and histologic specimens obtained from 11 hemangiosarcomas were retrospectively examined. The cellular features were considerably variable among cases with different histologic types.

Cellular components were as follows;

1) Hemangioendothelial-like cells with epithelial-like arrangement., 2) Hemangiopericytotic cells with fibrous or spindle-formed configuration. 3) Various kinds of histioid cells including hemosiderin or erythrocyte inclusion. Cell clusters, forming some cellular arrangement like as structure of the capillary vessel, were also observed in three cases.

文 献

- 1) Abele, J.S. and Miller, T. : Cytology of well-differentiated and poorly differentiated hemangiosarcoma in fine needle aspirates, *Acta Cytol.*, 26 : 341~348, 1982.
- 2) Cardozo, P.L. : Atlas of clinical cytology, pp. 172~173, Targa b v's-Hertogenbosh, 1976.
- 3) De Gaetani, C.F., Trentini, G.P. : Gastric angioendothelioma: A cytologic evaluation, *Acta Cytol.*, 21 : 306~309, 1977.
- 4) Enzinger, F.M. and Smith, B.H. : Hemangiopericytoma: Analysis of 106 cases, *Human Pathol.*, 7 : 61~82, 1976.
- 5) 福島範子, 古賀庸夫, 上竹正躬: 血小板減少症を合併した脾原発の血管肉腫の一部検例, 同愛医誌, 7 : 90~95, 1971.
- 6) Hajdu, S.I. and Hajdu, E.O. : Cytopathology of sarcoma and other non-epithelial malignant tumors, W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto, 1976.
- 7) 浜津吉男, 利部輝雄: 子宮血管内皮腫の細胞所見, 日臨細胞誌, 10 : 261~266, 1971.
- 8) Masin, M., Masin, F. : Cytology of angiosarcoma of the breast: A case report, *Acta Cytol.*, 22 : 162~164, 1978.
- 9) Nickels, J. and Koivuniemi, A. : Cytology of malignant hemangiopericytoma, *Acta Cytol.*, 23 : 119~125, 1979.
- 10) Nguyen, G.K., McHattie, J.D. and Jeannot, A. : Cytomorphologic aspects of hepatic angiosarcoma, Fine needle aspiration biopsy of a case, *Acta Cytol.*, 26 : 527~531, 1982.
- 11) Rosai, J., et al. : Angiosarcoma of the skin: Clinico-pathological and fine structure study, *Human Pathol.*, 7 : 83~109, 1976.
- 12) 斉藤清子, 鈴木利光, 土田純子, 竹内 諄: 胸水に腫瘍細胞が証明された心臓悪性血管内皮腫の1剖検例, 日臨細胞誌, 11 : 236~241, 1972.
- 13) Unni, K.K., et al. : Hemangioma, hemangiopericytoma, and hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone, *Cancer*, 27 : 1403~1414, 1971.
- 14) 山田 喬・他: 非上皮性腫瘍の剥離細胞診——その細胞形態学的基础, 日臨細胞誌, 3 : 139~155, 1974.