症 例

軟骨肉腫による血管内腫瘍塞栓 (肺塞栓症) の 1 剖検例

——術中迅速診断を含めて——

国立循環器病センター病理

植田 初江 由谷 親夫 今北 正美
岩 信造 増田 一吉

症例は労作時呼吸困難、胸痛を主訴とした 25 歳の女性で一般検査、肺シンチグラム、肺血管造影、血管内圧測定、血液ガス等の検査結果から肺塞栓症と診断された。

上記主訴が出現する約 1 年前に下腿の軟骨肉腫の診断で腫瘍摘出術を受けたが、術後経過中再発所見は認められていなかった。肺塞栓症に対してウロキナーゼ、ヘパリン等の内科的治療が全く改善傾向を示さないため、入院後 18 日目に肺塞栓の塞栓摘出術を行った。塞栓子の術中捺印細胞診と、凍結標本による組織診を行ったところ塞栓子は細胞質に空胞をもち、N/C 比の高い、核小体明瞭な異型のある軟骨細胞と PAS, Alcian Blue 染色陽性の豊富な軟骨基質であったことから軟骨肉腫による肺塞栓症と診断された。

術後、肺高血圧症は改善されず術後 12 日目に死亡した。剖検の結果、下腿原発巣に鶏卵大の腫瘍再発が認められたが、転移は肺動脈内のみであり、肺実質その他の臓器転移は全く認められなかった。

Key words : Pulmonary embolism——Cytology——Chondrosarcoma——Intravascular growing
——Case report

はじめに

肺塞栓症は近年わが国でも増加傾向にある疾患の 1 つである。この塞栓子には血栓、脂肪など種々なものがありうるが腫瘍性も鑑別しなくてはならない¹⁷⁾。

最近われわれは、内科的治療抵抗性の肺塞栓症に対し観血的治療を行ったところ両側の肺動脈に塞栓子が認められ、術中診断により軟骨肉腫と判明した症例を経験した。スタンプ標本と凍結組織標本を作成し検索を行った。

Pulmonary embolism due to intravascular growth of chondrosarcoma

Hatsue ISHIBASHI-UEDA, M.D., Chikao UTANI, M.D., Masami IMAKITA, M.D., Nobuzo IWA, C.T., I.A.C. and Kazuyoshi MASUDA, C.T., I.A.C.

Department of Pathology of National Cardiovascular Center

論文別刷請求先 ☎565 大阪府吹田市藤白台 5 国立循環器病センター病理 植田初江

昭和 59 年 1 月 28 日受付

た。スタンプ細胞診の Papanicolaou 染色で、粘液様基質中に濃縮した核をもつ細胞が散在性に認められた。この基質は Alcian Blue 染色、PAS 染色で陽性であり軟骨基質であることが確認された。同時に施行した凍結組織標本の H-E 染色で軟骨肉腫細胞が確認された。本例はスタンプ標本で種々の特殊染色を routine の凍結組織診と併用したことで、より迅速な術中における確定診断ができたと考えられる。

本例は約 1 年前に下腿の軟骨肉腫と診断され、外科的治療、放射線治療、化学療法が行われ、その後の経過で寛解状態とされていたときの肺塞栓症の突然の発症であった。軟骨肉腫が早期に血管内転移し、血管内増殖をおこしたものと推察された。

その後不幸な転帰をとり、病理解剖を施行したので、解剖所見、電顕所見も併せて報告する。

Fig. 1 肺塞栓子, 手術時摘出検体

症 例

患 者: 25 歳, 女性, 主婦.

主 訴: 進行性労作時呼吸困難, 胸痛.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1981 年 12 月初旬に右下腿後部の腫脹, 疼痛が出現し, その後も消失しないため 1982 年 2 月末, 某大学病院を受診し精査目的で入院した. 同年 3 月同部の biopsy を施行したところ chondrosarcoma の診断を受け, 3 月 16 日腫瘍全摘出を行った. 4 月 20 日から 5 月 5 日までエンドキサン, アドリアマイシン, ビンクリスチン, アクチノマイシン D, OK 432 により化学療法を行い, 5 月 5 日より放射線治療を施行し 7 月 17 日に退院した. 以降定期的に追跡検査を行っていたが寛解状態と診断されていた. 翌年 1983 年 2 月より深呼吸時に胸痛が出現するようになり, 5 月には労作時呼吸困難を認めたので前医を受診したところ, 原発性肺高血圧症との診断で当センターを紹介された.

入院時検査と手術までの経過: 1983 年 6 月 2 日入院時, 体格中等度, 栄養状態良好, 心機能評価は New York Heart Association 分類 NYHA III 度. 入院時胸部 X 線右上肺野に約 1 cm の円形陰影を認めたが, 放射線科では陈旧性炎症性変化との診断で転移の可能性は低いとされた. 6 月 3 日肺シンチグラムで右中葉と下葉の一部のみ描出されたので広汎な肺塞栓症を疑い, 6 月 4 日の心カテーテル検査で肺動脈圧が 78/32 (平均 46 mmHg), 肺動脈造影では右肺動脈中葉枝のみ造影されたため両側性の肺塞栓症と診断された. ウロキナーゼ 624, 000 u/日, ヘパリン 5, 000 u/日で 1 週間経過をみるも状態は全く改善されないため 6 月 21 日塞栓摘出術を施行した. 塞栓子は白色のゼラチン様で肺動脈の末梢まで鑄型になっており, 肺動脈主幹部内のもののみ摘出さ

Fig. 2 手術時スタンプ細胞診. 腫瘍細胞は核クロマチンは豊富で不均等, 核縁の不整, 肥厚が認められる (Pap. 染色, $\times 1,000$)

Fig. 3

a: 細胞内に多数の小空胞があり, 基質は metachromasia を示す. ときに巨細胞も散見される (Giemsa 染色, $\times 400$)

b: Alcian Blue 陽性基質中に軟骨帽を有する腫瘍細胞が散在する (Alcian Blue 染色, $\times 400$)

れた (Fig. 1).

術中スタンプ細胞診所見: 摘出された塞栓子 (Fig. 1) からスタンプ標本をとり, Papanicolaou, PAS, Alcian Blue, Giemsa 染色を施行した. Pap. 染色では豊富な基質中に散在する不整円形から類円形細胞を認めた. 細胞の大小不同はあるがおよそ赤血球の 2~3 倍大であった. 相互封入などの上皮性配列は認めなかった. 細胞質は明るく空胞を数個以上もち, 核膜は比較的薄いが核縁が不整で核クロマチンは細顆粒状, 不均等で著明な増量は少なかった (Fig. 2). ときに巨核の細胞も散見した. 核小体は明瞭で 1, 2 個存在した. Giemsa 染色でもほぼ同様の所見であった (Fig. 3-a). 核分裂像はあまり認めなかった. 基質は PAS, Alcian Blue 染色に陽性 (Fig. 3-b) で Giemsa 染色では metachromasia を示した. 細胞質内に PAS 陽性顆粒を認める異型細胞も多く存在した. Pap., Giemsa 染色で空胞にみえたところは oil red

Fig. 4 塞栓子組織

- a : 比較的分化のよい軟骨肉腫細胞 (H-E 染色, ×400)
 b : 紡錘形の bizarre な比較的分化の悪い腫瘍組織 (H-E 染色, ×400)

O 脂肪染色で陽性であった。一部紡錘形を呈した異型細胞も認められたが、これには空胞, PAS 陽性顆粒は乏しかった。Alcian Blue 陽性基質のうちに hyaluronidase 消化試験で消化されたことから、基質はヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸 A, C であることが確認された。

凍結組織診所見：エオジン好性の基質内に比較的分化のよい軟骨腫瘍細胞が浮遊するように認められた。細胞周囲明庭、すなわち軟骨帽をもつ比較的分化のよい細胞も一部散見された (Fig. 4-a)。腫瘍細胞は塞栓辺縁部にいくほど紡錘形をとり、連続して網状配列を示した (Fig. 4-b)。中心部の細胞は不正円形で散在性であり、空胞をもつものが多かった¹⁵⁾。ときに多核の bizarre な細胞も認められた。Toruidin Blue 染色では基質が強い異染性を示した。以上から軟骨肉腫による腫瘍塞栓と術中診断した。

術後経過：術後も全く肺高血圧が改善されず、血圧と肺動脈圧がほぼ同圧であった (肺動脈圧 100 mmHg, 体血圧 110 mmHg)。しだいに体血圧と肺動脈圧が交代しだし、CVP も 20 cm H₂O 以上となり尿量も減少した。6月24日には血中クレアチニンは 11.4 mg/dl まで上昇した。7月2日突然血圧低下をきたし死亡した。

病理解剖所見：主要臓器：原発巣：腫瘍は原発巣のあった右下腿に 4×3×3 cm, 4×2×2 cm 2 個の局所再発が認められた。一部腓腹筋に浸潤を認めたが脛骨、腓骨とは連続性を認めなかった。腫瘍は全体としては myxoid で一部化骨していた。組織学的に細胞密度はやや高く、核異型があり、ときに mitosis も認めるがその数は少ない。また lacuna をもつ分化の良い細胞と一方では紡錘型の N/C 比の高い細胞が腫瘍の周辺部で認められた。

Fig. 5

- a : 肺梗塞像, stage の異なる梗塞巣を認める
 b : 肺動脈内腫瘍塞栓 (H-E 染色, ×100)

肺：軟骨肉腫による肺動脈塞栓子は肺動脈末梢 (直径約 800 μ m 前後) (Fig. 5-b) まで達しており、血管壁とはフィブリンにより付着していた。組織学的には腫瘍の血管壁内および肺胞内への浸潤は認めなかった。

肺梗塞巣は多巣性で一部では出血のあるところ、またすでに器質化している部位など梗塞年齢は多様であった (Fig. 5-a)。胸膜面でも腫瘍の浸潤はなく、梗塞による線維性胸膜炎を呈していた。腫瘍塞栓は肺動脈本幹までで右房内、下大静脈内には認められなかった。

さらに末梢の直径 500 μ m 以下の腫瘍塞栓のない肺動脈には内膜、中膜の肥厚を認め、Heath and Edwards の分類で grade III-IV であった。

入院時 X 線写真で認められた右上肺野の coin lesion は古い梗塞巣であり、すでに結合織に置換されており軟骨肉腫の肺実質内への転移はいずれも認めなかった。

心：心の右室壁は 7 mm の厚さで組織学的にも右室肥大を示した。心重量は 400 gm, 左室壁は 13 mm であった。

肝：右心不全による鬱血性肝小葉中心性壊死を主体とした病変であり、黄疸を伴っていた。肝重量は 1,720 gm。

腎：ショックによる急性尿細管壊死で梗塞所見は認めなかった。左腎 245 gm, 右腎 215 gm。

Fig. 6 軟骨肉腫細胞の電顕像

a : 細胞質内に脂肪滴を多数有する。著明な核小体と核縁の不整な切れこみを示す ($\times 10,000$)
 b : 細線維が細胞内に認められる ($\times 60,000$)

電顕所見：直径 5~10 nm, 長さ約 600 nm の細線維 (Fig. 6-b) と 1~5 nm の細顆粒が浮遊する基質中に不整な核をもつ細胞を認めた。核クロマチンは不均等で不整な核の切れこみがあり、核小体は 2~7 μm (Fig. 6-a) で density が高く、ときに 2 個以上認めた。細胞質では rough ER の発達が著明でしばしば拡張も認めた。また脂肪滴を数個以上もつ細胞も存在した。細胞質にも 0.5~1 μm 長の細線維が認められた。

考 察

軟骨肉腫は一般に slow growing な腫瘍といわれているが、転移をおこす場合は血行性が主体であり、肺内転移が比較的多い^{2,4,12,15}。まれに軟骨肉腫は血管内浸潤から血管内増殖をおこすといわれている^{7,~10,13,14}。

本症例は進行性労作時呼吸困難、胸痛を主訴とした肺塞栓症が急激に発症し、内科的、外科的に塞栓除去を試みたが無効であった。この肺塞栓は軟骨肉腫の再発による肺動脈内塞栓によることが術中病理診断で判明した。

悪性腫瘍の腫瘍塞栓^{1,6,16}が臓器の塞栓、梗塞をきた

すのはしばしば遭遇することだが、本症例は実質臓器への遠隔転移が全くなく、軟骨肉腫細胞の血管内増殖のみであるのは非常にまれであり、Mullins⁹ (1965 年)、Rudusky¹³ (1965 年)、Schwarz¹⁴ (1972 年)、菊地ら⁷ (1981 年) の報告と数少ない。粘液腫、絨毛上皮腫なども他臓器転移がなく腫瘍細胞が塞栓症をおこすことがあるが、本症例は肺梗塞の原因が多発性の小さな塞栓によるものでなく、血管内で連続性に増殖し、肺動脈の鑄型となった塞栓を形成した点で非常に興味深い。

術中迅速診断は最近ではルーチンに行われるようになったが凍結組織による H-E 染色標本が主体をなす。しかし短時間でより正しい診断を下すために 1 つでも多くの情報を得ることは重要となる。そこで凍結組織診と同時にスタンプ細胞診を行うことは細胞形態把握の点でまさに適切な手段と思われる。

本症例においても凍結標本作成時にスタンプ標本による細胞診を施行した。認められた細胞は大小不同で豊富な基質中に散在し、空胞のある比較的分化の良い軟骨様細胞と紡錘形をとった線維芽細胞類似の細胞が混在した。myxoid または chondroid と思われる基質は PAS,

Alcian Blue に陽性で, Giemsa 染色に metachromasia を示したことからムコ多糖類であり, さらにヒアルロニダーゼ消化試験で消化されたことから, ヒアルロン酸コンドロイチン硫酸 A, C からなることが判明した。また異型細胞質内に PAS 陽性顆粒をしばしば認めた。組織標本では塞栓の辺縁部で紡錘形, とくに巨核, 多核細胞を認めたが中心部では軟骨帽をもつ分化のよい腫瘍細胞も存在したことから, parosteal osteosarcoma¹⁵⁾ との鑑別ができた。以上組織と細胞診から軟骨肉腫による塞栓症と容易に診断されたが, 術後12日目に本例は死亡し, 剖検を施行した。

肺動脈末梢までゼラチン様の塞栓が樹枝状にはいりこみ, 肺の断面では時期の異なる梗塞巣が多発していた。原発巣のあった部位では腫瘍の再発を認めたが他臓器転移は全く認めなかった。初発から死亡まで1年半と経過は短かったが, これは肺梗塞, 肺高血圧によるものと考えた。再発巣と肺動脈内腫瘍塞栓の組織を術中の細胞所見と比較するとほぼ同様であり, 電顕においても, 細胞質内脂肪顆粒, 膠原線維を確認できた^{5, 11)}。

本症例は軟骨肉腫の血管内増殖による肺塞栓症, それに引き続き肺梗塞という経過をとった稀少症例であり, また術中診断において細胞診を併用したことで診断が容易となった1例であったとしてここに報告した。

第22回日本臨床細胞学会秋期大会で本症例を発表した。

Summary

A case rapid cytological and histological study was performed on a patient with pulmonary embolism.

The patient was a 25 year-old female who was a chondrosarcoma of the calf one year previously, and recently she presented with progressive dyspnea and chest pain.

She was diagnosed as large pulmonary emboli by pre-operative examination. The embolectomy of main pulmonary arteries was performed and the cytological and histological examination during the operation revealed the tumor emboli of chondrosarcoma.

Later, autopsy examination clarified the recurrent chondrosarcoma with extensive pulmonary arterial invasion and no distant metastasis.

This is a rare case of intravascular growing of chondrosarcoma, diagnosed by cytology and tissue frozen section during the operation.

文 献

- 1) Attwood, H.D. and Park, W.W. : Embolism to the lung by trophoblast, J. Ob. & Gy., 68 : 611~617, 1961.
- 2) Dahlin, D.C. and Salvador, A.H. : Chondrosarcoma of bones of the hands and feet—A study of 30 cases, Cancer, 34 : 755~760, 1974.
- 3) Dalen, J.E., Alpert, J.S. : Natural history of pulmonary embolism, Progress in Cardiovasc. Dis., XVII : 259~270, 1975.
- 4) Evans, H.L., Ayala, A.G., Romsdahl, M.M. : Prognostic factors in chondrosarcoma of bone—A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading, Cancer, 40 : 818~831, 1977.
- 5) Henderson, D.W. and Papadimitriou, J.M. : Ultrastructural appearances of tumors, a diagnostic atlas, p. 250~269, Churchill Livingstone, London, 1982.
- 6) Keenan, D.J., Morton, P. and O'Kane, H.O. : Right atrial myxoma and pulmonary embolism, Rational basis for investigation and treatment, Br. Heart J., 48 : 510~512, 1982.
- 7) 菊地文史, 毛利 昇, 森 亘・他 : 右心内及び肺動脈内に腫瘍血栓を形成した稀有なる軟骨肉腫の一例, 日病会誌, 7 : 415, 1983.
- 8) Lichtenstein, L. : Chondrosarcoma of bone in bone tumors, p. 190~214, C.V. Mosby, St. Louis, 1972.
- 9) Mullins, F.X., Minton, J.P. : Surgical management of recurrent pulmonary emboli preceding hemipelvectomy for chondrosarcoma, Am. J. Surg., 110 : 951~955, 1965.
- 10) Olsson, H.E., Spitzer, R.M. and Erston, W.F. : Primary and secondary pulmonary artery neoplasia mimicking acute pulmonary embolism, Radiology, 118 : 49~53, 1976.
- 11) 小野江為則 : 電顕腫瘍病理学, p. 81~91, 南山堂, 東京, 1982.
- 12) Pritchard, D.J., Lunke, R.J., Taylor, W.F., et al. : Chondrosarcoma—clinicopathologic and statistical analysis, Cancer, 45 : 149~157, 1980.
- 13) Rudusky, B.M. : Chondrosarcoma, report of a case with extensive arterial occlusion, Vasc. Dis., 2 : 352~356, 1965.
- 14) Schwarz, M.I., Goldman, A.L., Roycroft, D.W., et al. : Vascular invasion by chondrosarcoma stimulating pulmonary emboli, Am. rev. resp. dis., 106 : 109~113, 1972.
- 15) Spjut, H.J., Dorfman, H.D., Fechner, R.E., et al. :

- Tumor of bone and cartilage, p. 84~116, AFIP, Washington, 1971.
- 16) Storey, P.B. and Goldstein, W. : Pulmonary embolism from primary hepatic carcinoma, Arch. int. med., 110 : 262~269, 1962.
- 17) 由谷親夫, 呉 聡栄 : 血栓塞栓症の病理, 循環科学, 3 : 500~504, 1983.
-