症 例

肺硬化性血管腫 2 例の経皮的肺針生検・吸引細胞像

国立療養所道北病院内科¹⁾ (国立がんセンター研修医²⁾), 国立がんセンター臨床検査部
細胞検査室³⁾, 同 病理部⁴⁾, 旭川医科大学第 1 内科⁵⁾

藤田 結花^{1,2)} 上井 良夫³⁾ 清水 哲雄¹⁾ 坂井 英一¹⁾

野口 雅之⁴⁾ 小野寺壮吉⁵⁾

いわゆる肺硬化性血管腫の切除例 2 例について、術前の経皮的肺針生検・吸引スミアの細胞像を検討したところ、本腫瘍にみられる細胞を次のようにまとめることができた。

1) 散在性または乳頭状集塊を形成する類円形細胞。2) 類円形細胞よりも小型の核と明るい細胞質を有し、軽度の重積性をもって配列する細胞。3) 細胞質が広く、核も大きく核小体のめだつ大型多角形細胞。4) 小型類円形細胞の乳頭状集塊の芯にみられる紡錘形核の細胞。5) 多数のヘモジリンを貪食している組織球。6) 炎症性細胞。

このなか、腺癌—特に末梢型—と鑑別を要する細胞は小型類円形細胞と大型多角形細胞であり、前者は腺癌に比べると核異型や細胞異型が一般に軽度であり、かつ、乳頭状集塊の芯に紡錘形核のみられることが鑑別に役立つ所見であった。後者は個々の細胞所見のみでは腺癌細胞との鑑別はきわめて難しく、上述のように多種類の細胞の出現することや、特に多量のヘモジリンおよびこれを貪食した組織球の多い血性背景が本腫瘍を示唆し、腺癌細胞との鑑別に有用な所見であった。

なお、大型多角形細胞は間葉系由来ともいわれているが、免疫染色法により小型類円形細胞とともに肺胞上皮起源を強く示唆する所見を得た。

Key words : Lung—Aspiration cytology—Sclerosing hemangioma—Preoperative diagnosis—Immunohistochemical staining

I. はじめに

Fine needle aspiration cytology of so-called sclerosing hemangioma of the lung : A study of two cases

Yuka FUJITA¹⁾, M.D., Yoshio UEI²⁾, M.D., F.I.A.C., Tetsuo SHIMIZU³⁾, M.D., Eiichi SAKAI³⁾, M.D., F.I.A.C., Sokichi ONODERA³⁾, M.D. Masayuki NOGUCHI⁴⁾, M.D.

¹⁾Department of Internal Medicine, National Douhoku Hospital

²⁾Section of Cytology, National Cancer Center Hospital

³⁾Department of First Internal Medicine, Asahikawa Medical College

⁴⁾Pathology Division, National Cancer Center Research Institute

論文別刷請求先 ☎ 070 旭川市花咲町 7 国立療養所道北病院内科 藤田結花

平成 3 年 2 月 20 日受付

平成 3 年 8 月 30 日受理

肺のいわゆる硬化性血管腫は、中年の女性に多く、下葉に多いとされている比較的にまれな腫瘍である。無症状のことも多いが、血痰を主訴とすることもあり、また、胸部 X 線上結節状陰影を呈するため、しばしば肺癌との鑑別が困難で治療方針の選択上問題となる。今回われわれは、細胞診による本腫瘍の術前診断を目的として、経皮的肺針穿刺スミアの細胞像の特徴と肺末梢型腺癌との鑑別点について検討したので報告する。

II. 対象症例および検索方法

症例は、1981年から1989年まで国立がんセンターにおいて摘出され肺硬化性血管腫と診断され術前に穿刺細胞診が行われた8例のうち採取細胞量が十分であった2例である。症例の年齢、性、臨床診断、細胞診断などは表1の通りである。穿刺細胞診は成毛生検針⁶⁾を用い、染色はパパニコロー染色とギムザ染色、アルシアンブルー染色を用いた。また、パパニコロー染色標本、アルシアンブルー染色標本を抗ヒト肺 surfactant apoprotein 単クローン抗体(PE-10, 札幌医大秋野豊明教授より供与)を1次抗体として、ホルマリン固定後パラフィン包埋した組織材料ではPE-10, 抗keratin 単クローン抗体, KL 1, (分子量 56 KD, Immunotech), 抗 vimentin 単クローン抗体 (Bio Genex), 抗 epithelial menbrane antigen (EMA) 単クローン抗体(DAKO, M 613), 抗 carcinoembryonic antigen (CEA) 単クローン抗体 (CEMO 10, 持田, MOO 6), 抗 secretory component (SC) 多クローン抗体(rabbit, DAKO, A 187)を1次抗体として, avidin-biotin-peroxidase complex 法 (ABC 法) を用いて免疫染色を行った。

III. 成績

2例とも多数の細胞を認めた。これらの細胞は多種類で、大別すると類円形細胞, 小型核細胞, 大型多边形細胞, 組織球やリンパ球などの炎症性細胞であったが、症例1と症例2では出現する細胞が多少異なっていた。

類円形細胞は小型の細胞とやや大型の細胞の2種類が認められ, two cell pattern を呈していた。小型類円形細胞は核も小型, 類円形で核縁にシワがないことが多く, クロマチンは微細顆粒状で核内にはほぼ均等に分布し, 核小体は不鮮明であった。しかし, ときに核の大小不同や, 鮮明な核小体が1~2個あるものもみ

れた。細胞質は境界明瞭, 泡沫状で淡染し, 好酸性, 顆粒状のものもあった。N/C比は大きさまぎまでであった。また, 症例1では濃縮核がよくみられた。一方, これよりやや大型の類円形細胞は, 核もやや大きめでシワはないことが多く, 多核の細胞もみられ, 明瞭な核小体を有しており, クロマチンは微細顆粒状で均等に分布していたが小型類円形細胞よりも少量であった。この細胞は症例1では胞体に乏しくN/C比が大きいものもあり, 細胞の境界が不明瞭のものもみられたのに対し, 症例2では胞体も豊富でN/Cは小であり, 境界は鮮明で紡錘形様の形態をとるものもあり集塊の辺縁に位置していた。また, 症例2では非常に大型でN/C比も大きく胞体が明るい細胞の集塊も少数認められた。

これらの細胞が散在性あるいは数珠状に配列し, 乳頭状集塊を形成していた。乳頭状集塊の内部にときに紡錘形核を認めた(写真1, 2, 3a, 4)。

小型核細胞は症例2にのみ認められた細胞で, その核は類円形細胞よりも小型で類円形を呈していたが長楕円形のものもみられた。また, 軽度の大小不同性があり, 不整形のものもあった。クロマチンは軽度増量し核小体は明らかでないが1~2個認められるものもあった。細胞質は明るく細胞の境界は不鮮明で, 軽度の重積性をもって密に配列していた(写真3b)。

大型多边形細胞は類円形細胞に比べると少数であるが, 細胞質が厚くて広く, 核も大型類円形で, 多核のものもあった。N/C比は小さいものが多かった。核縁は均一にやや肥厚し, ときに核内封入体様空胞がみられた。クロマチンはやや粗糙で軽度増量し, 大型円形のよくめだつ核小体を1~2個認めた。これらの細胞は散在性に認められた(写真5)。

また, ヘモジデリン貪食組織球が多数認められた。症例2は特に多量のヘモジデリンを貪食した組織球を多数認めた(写真2)。血性背景も著明で, 多核巨細胞もみられた。

症例1, 2の細胞標本のPE-10を用いた免疫染色では, 大型多边形細胞の大部分が陽性であり(写真6),

表 1

症例	年齢	性	部位	気管支鏡 所見	経皮的肺針生検 細胞診	臨床診断	手術術式	大きさ (cm)
1	45	女	左S ^a	正常	陽性	腺癌	左上葉切除	3.8×2.5×2.3
2	22	男	左S ^b	正常	陰性	硬化性 血管腫疑	左下葉切除	2.6×2.0×2.0

写真 3 穿刺吸引細胞 (症例 2)

a : 大型の類円形細胞

b : 右上方に小型核細胞がみられる (Alcian blue 染色, $\times 100$)

類円形細胞は症例 1 では半数以上, 症例 2 では 1/4 程度が陽性であった。小型核細胞は陰性であった。類円形細胞は, 小型のものや濃染核をもつもの, やや大型のものや症例 2 でみられた非常に大きいものでも PE-10 が陽性であった。このなかで小型類円形細胞はやや大型のものに比較して染色性が高かった。また, 形態が同様にみえるものでも陰性の細胞もあった。

PE-10 染色は組織標本でも乳頭状構造を形成する細胞や, 血管腔様構造および硬化性病巣の小間隙を被覆する細胞, 散在性にみられる大型多辺形細胞は陽性であったが, 腫瘍の主体とされる充実性胞巣を形成する淡明細胞では陰性であった (写真 7)。

組織標本の keratin 染色は PE-10 陽性細胞のうち, 大型多辺形細胞は大部分が陽性であった。類円形細胞については, 症例 2 では PE-10 染色陽性細胞と keratin 染色陽性細胞はほぼ一致していたが, 症例 1 では keratin 陽性細胞は PE-10 陽性細胞の 1/2 以下であり, keratin 陽性で PE-10 陰性の細胞も少なからずみられた。詳しくみると, 小間隙を被覆する細胞では PE-10 が陽性, 比較的大型の腔, 乳頭状構造がめだつ部分

では keratin が陽性である傾向がみられた (写真 7)。EMA 染色は, 乳頭状構造を形成する細胞, 血管腔様構造を被覆する細胞など腔を被覆するすべての細胞の, 腔に面している側の細胞膜が一側性に陽性であった。vimentin, CEA, SC 染色はともに陰性であった。

IV. 考 察

肺硬化性血管腫は 1956 年 Liebow ら⁹⁾により提唱された腫瘍で, 病理組織学的には (1) 肺胞上皮様細胞の増殖からなる乳頭状構造, (2) 淡明細胞の増殖を主とする充実性胞巣, (3) 結合組織の増殖からなる硬化性の組織, (4) 赤血球を入れた血管腔様構造と泡沫細胞の出現が特徴とされている²⁾。その本態について, 最近では II 型肺胞上皮由来^{1,4,6,8)}の pneumocytoma とする説が有力である。

臨床的には肺癌との鑑別が治療方針の選択上問題となる。

本腫瘍の術前診断は細胞診によるところが大きく, これまで捺印細胞像や穿刺細胞像が検討されてきた。しかし, 細胞診によって術前に確定診断が得られた例は少なく, われわれの検索範囲内では Wang ら¹¹⁾, 佐藤ら⁹⁾の報告があるのみである。国立がんセンターにおいても症例 2 のように硬化性血管腫が疑われたものもあったが, 症例 1 のように腺癌と診断した例もあり, 細胞診でどこまで診断可能かを今回検討した次第である。

本腫瘍の細胞像について大岩ら⁷⁾, 佐藤ら⁹⁾, 沢田ら¹⁰⁾が多種類の細胞の出現が特徴的であると述べている。このなか, 大岩ら⁷⁾は切除材料の針穿刺・捺印スミアの細胞像について検討し, 次の 4 種類の細胞を報告している。すなわち, (1) 1 層または 2 層にリボン状に配列し, ときに乳頭状集団を形成する細胞, (2) やや大型で軽度に重積する間葉系細胞, (3) 細胞質の厚い異型性に富んだ間葉系細胞, (4) 組織球および泡沫細胞である。

われわれの症例でも, 類円形細胞, 小型核細胞, 大型多辺形細胞, 組織球やリンパ球などの炎症性細胞という多彩な細胞像を呈しており, 大岩ら⁷⁾, 佐藤ら⁹⁾, 沢田ら¹⁰⁾の報告とほぼ一致した。しかし, われわれの大型多辺形細胞は大岩ら⁷⁾の述べた第 3 の細胞に一致すると思われるが, 彼らはこれを間葉系由来としており, keratin 陽性で上皮性と考えられるわれわれの結果と異なっていた。

組織標本で乳頭状構造を被覆する細胞に一致すると思われる類円形細胞は、Nagata ら⁴⁾, Satoh ら⁸⁾の報告と同様に PE-10 が陽性であった。また、腔の表面や硬化性病巣の内部に散在性に存在する細胞に一致すると思われる大型多角形細胞も陽性であった。形態学的に異なってみえるこの2種の細胞が PE-10, keratin ともに陽性で、肺胞上皮由来と認めたことは、本腫瘍が肺胞上皮由来の pneumocytoma であるという説を支持するもので重要な所見と思われる。ただし、腫瘍の主体とされる淡明細胞はどちらも陰性でその起源を明らかにすることができず、その点は今後症例を重ねて検討する必要があると思われる。

一方、症例1では PE-10 の染色性が小型類円形細胞とやや大型の類円形細胞とで異なっていた。前者の特に濃縮核を有する細胞では染色性が強かった。組織標本ではその傾向がみられず、細胞標本でそのような差が生じた理由について今回の検討では明らかにできなかった。また、形態学的に同様にみえる類円形細胞のなかに PE-10 と keratin の染色性が異なっているものがあつた。組織学的には乳頭状構造が発達している症例であり、この点についても今後の検討課題と思われた。

症例2の細胞標本の類円形細胞は PE-10 陽性のものが少なかったが、組織標本ではそれに相当すると考えられる乳頭状構造を被覆する細胞が陽性であることから、アルシアンブルー染色標本を使用したことにより抗原性が低下した可能性が考えられる。

また、佐藤ら⁹⁾は組織標本の淡明細胞に相当する未分化な細胞についても述べているが、今回の検討では組織標本の PE-10 染色が密に増生する淡明細胞で陰性であったことから、細胞標本でも密に配列し PE-10 が陰性である小型核細胞がそれに相当すると考えられる。

山口ら¹²⁾が述べているように、われわれの症例でも間質細胞と思われる紡錘形核を乳頭状集塊の芯に認め、本腫瘍の診断に有用な所見と思われた。この核は組織標本では間質にみられ、それに沿って類円形細胞が配列していた。

本腫瘍の診断上最も重要なのは腺癌特に末梢型腺癌細胞 (Clara 細胞型, II 型肺胞上皮型) との鑑別である。大岩ら⁷⁾, 佐藤ら⁹⁾, 沢田ら¹⁰⁾は、特に立方状細胞の乳頭状集団が高分化型腺癌と鑑別を要すると述べている。しかし、この細胞は、“全体としてみると”細胞異型に乏しいので鑑別はさほど困難とは思われない。こ

れに反して大型多角形細胞は個々の細胞所見からは末梢腺癌との鑑別がきわめてむずかしいと思われる。ただ、腺癌の場合と比べると少数である。われわれの症例2にもこのような細胞がみられたが、腺癌を否定したのはヘモジデリンやこれを貪食する組織球が多いことに気づき、臨床所見 (患者の性、年齢、異常影の部位など) を考慮したからである。肺腫瘍の穿刺吸引細胞診では背景が血性となることは少なくないが、同時に多くのヘモジデリン貪食組織球が認められることはない。したがって、著明な血性背景は本腫瘍の診断に重要な所見であり、臨床所見が本腫瘍に矛盾しなければ一確定診断はむずかしいとしても一腺癌と速断することは避けられると思われる。このように、本腫瘍の診断には細胞所見のみならず多彩な細胞像、血性背景、さらに臨床所見をも考慮することが大切である。

もう一つ、本腫瘍の術前診断が難しい理由は、採取細胞数の少ないことである。穿刺吸引細胞診を行った8例のうち採取細胞数が少なかった6例についてみると、乳頭状集塊や間質性紡錘形細胞、大型多角形細胞は認められないことが多く、本腫瘍の細胞像を反映していなかった。これは細胞採取技術の問題であり、細胞の“読み”とは異なった次元で検討されるべきである。それはさておき、本腫瘍の穿刺細胞診は、十分な数の細胞が採取されれば診断成績も向上するものと思われる。

本研究に御協力いただきました国立がんセンター臨床検査部細胞検査室、渡辺庸一氏、山岸紀美江氏、日吾雅宣氏、国立療養所道北病院病院研究検査科、宮川康宏氏に深謝いたします。

本論文の要旨は第31回日本臨床細胞学会総会 (1990年6月、長崎) にて発表した。

Summary

The cytological features of two cases of pulmonary sclerosing hemangioma were studied by examining smears obtained by fine needle biopsy and aspiration. The cytological characteristics of these sclerosing hemangioma were as follows: 1) Small round cells were dispersed or arranged in papillary patterns. 2) Large polygonal cells, which had a large amount of cytoplasm, a large nucleus and significant numbers of nucleoli, were dispersed. 3) Small cells, which had a smaller nucleus and clear cytoplasm, were present. 4) Spindle-shaped nuclei were noted in a papillary arrangement. 5) Many histiocytes, containing hemosiderin, were scattered among the cellular clusters. 6) Inflammatory

cells were found.

For immunoperoxidase staining, cytological specimens were stained with PE-10, and paraffin-embedded tissue sections were stained with PE-10, keratin and EMA. Small round cells and large polygonal cells showed immunoreactivity with PE-10 and keratin. Therefore we thought those cells might be epithelial and of pneumocytic origin.

The valuable features in differential diagnosis are the presence of numerous cell types, spindle-shaped nuclei, hemosiderinladen histiocytes, bloody background, etc.

In conclusion, we believe it is possible to make a preoperative diagnosis of pulmonary sclerosing hemangioma from clinical findings and the above features.

文 献

- 1) Hill, G.S. and Eggleston, J.C. : Electron microscopic study of so-called "pulmonary sclerosing hemangioma" : Report of a case suggesting epithelial origin, *Cancer*, 30 : 1092~1106, 1972.
- 2) Katzenstein, A.A., Gmalich, J.T. and Carrington, C. B. : Sclerosing hemangioma of the lung : A clinicopathologic study of 51 cases, *Am. J. Surg. Pathol.*, 4 : 343~356, 1980.
- 3) Liebow, A.A. and Hubbell, D.S. : Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung, *Cancer*, 9 : 53~75, 1956.
- 4) Nagata, N., Dairaku, M., Ishida, T., et al. : Sclerosing hemangioma of the lung : Immunohistochemical characterization of its origin as related to surfactant apoprotein, *Cancer*, 55 : 116~123, 1985.
- 5) 成毛紹夫 : 経胸郭針生検による診断, 臨床肺癌II (国立がんセンター編), pp.197~203, 講談社, 1983.
- 6) Noguchi, M., Kodama, T., Morinaga, S., et al. : Multiple sclerosing hemangioma of the lung, *Am. J. Surg. Pathol.*, 10 : 429~435, 1986.
- 7) 大岩孝司, 岡本達也, 鎗田 努・他 : 肺硬化性血管腫の細胞診断について, *日臨細胞誌*, 17 : 310~316, 1978.
- 8) Satoh, Y., Tsuchiya, E., Weng, S., et al. : Pulmonary sclerosing hemangioma of the lung : A type II pneumocytoma by immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies, *Cancer*, 64 : 1310~1317, 1989.
- 9) 佐藤之俊, 都竹正文, 土屋永寿・他 : 術前経皮的針生検細胞診にて診断しえた肺硬化性血管腫の1例, *日臨細胞誌*, 27 : 393~398, 1988.
- 10) 沢田勤也, 松村公人, 池田栄雄・他 : いわゆる肺硬化性血管腫の細胞形態学的検討, *日臨細胞誌*, 27 : 512~517, 1988.
- 11) Wang, S.F. and Nieberg, R.K. : Fine needle aspiration cytology of sclerosing hemangioma of the lung, a mimicker of bronchioloalveolar carcinoma, *Acta Cytol.*, 30 : 51~54, 1986.
- 12) 山口 潤, 小泉直美, 若原幸枝・他 : 肺硬化性血管腫—その捺印細胞像—, *日臨細胞誌*, 27 : 388~392, 1988.

写真説明

写真 1 穿刺吸引細胞, 小型類円形細胞 (症例 1) (Pap. 染色, $\times 200$)

写真 2 穿刺吸引細胞. 小型類円形細胞の乳頭状集塊. 周辺に散在性にヘモジデリン貪食組織球, 炎症性細胞がみられる (症例 2) (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 4 穿刺吸引細胞, 小型類円形細胞の乳頭状集塊の芯に紡錘形の核がみられる (症例 1) (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 5 穿刺吸引細胞. 大型核と著明な核小体をもつ大型多辺形細胞 (症例 2) (Pap. 染色, $\times 200$)

写真 6 PE-10 による免疫染色 (細胞)

- a : 小型類円形細胞 (症例 1) (Pap. 染色, $\times 132$)
- b : 同一部位の PE-10 陽性細胞 ($\times 132$)
- c : PE-10 陽性の大型多辺形細胞 (症例 2) ($\times 132$)

写真 7 組織標本の免疫染色 (a, b : 症例 1, c, d : 症例 2)

- a : PE-10 陽性小型類円形細胞 ($\times 100$)
- b : keratin 陽性小型類円形細胞 ($\times 100$)
- c : PE-10 陽性大型多辺形細胞 ($\times 100$)
- d : keratin 陽性大型多辺形細胞 ($\times 100$)

写真 1

写真 2

写真 4

写真 5

写真 6

写真 7