症 例

肺の類上皮血管内皮腫の2例

大分市医師会立アルメイダ病院病理¹⁾, 下関市立中央病院病理²⁾

吉川 敏雄¹⁾ 政池コズエ¹⁾ 柳井 豊秀¹⁾ 森内 昭¹⁾
谷村 晃²⁾ 川元 博之²⁾

組織学的に肺の類上皮血管内皮腫 (PEH) と診断された2例の細胞像を検討するとともに, 肺腺癌と比較した. PEH の細胞像は, 1) 比較的核異型性に乏しい上皮様細胞と間葉系細胞の出現としてみられ, 2) 腫瘍細胞の形状は, 円形ないし紡錘形一部に突起様の不整をみるなど多彩であった. 3) 細胞質は, 均一淡明, 均質 (スリガラス状). 4) 細胞質内空胞, 核内空胞をみた. 5) 第Ⅷ因子関連抗原が陽性であった. PEH と腺癌細胞との鑑別点としては, 上皮様そして間葉系の2種類の腫瘍細胞が出現する点と細胞質の性状, 形状の多彩性などがあげられた.

Key words: Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma—IVBAT—Cytology

I. はじめに

肺の類上皮血管内皮腫 (Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) は, Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) の名称としても知られている血管内皮由来のきわめてまれな肺腫瘍である. その細胞像は, 腺癌細胞類似の上皮様細胞が出現することから, 鑑別が問題となる¹⁾. 今回, われわれは PEH 2 例の細胞像を検討し, 肺腺癌細胞との鑑別について, 若干の知見を得たので報告する.

II. 症 例

症例 1: 58 歳, 男性

既往歴: 糖尿病, 右腎結石

現病歴: 健診で胸部 X 線上腫瘍陰影を指摘され, 精査目的で下関市立中央病院入院となった. 特に咳・痰・胸痛などの自覚症状はなかった. 肺穿刺吸引細胞診にて class V, 腺癌と判定され, 左下肺葉切除術が施行された.

組織所見: 腫瘍は 1.0×1.0×1.0 cm 大で, 灰白色充実性であった. 被膜形成はなく, 周囲とは比較的境界明瞭であった. 腫瘍の中心部は細胞成分に乏しく硝子化, 線維化を示し, 腫瘍辺縁部には豊富な細胞質を有す大型の細胞が肺胞腔を占めるように乳頭状に発育し (写真 1), かつ血管腔を被覆するように増殖していた. 腫瘍細胞のなかには細胞質内あるいは核内に空胞を有するものがみられた. 免疫染色では, EMA 陰性で, vimentin 第Ⅷ因子関連抗原 (FⅧRA) が陽性であった. 上記の組織所見ならびに免疫染色の結果から PEH (IVBAT) と診断された.

症例 2: 62 歳, 女性

既往歴: 特記すべきことなし

Cytological study of two cases of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma

Toshio YOSHIKAWA¹⁾, C.T., J.S.C., Kozue MASAIKE¹⁾, C.T., I.A.C., Toyohide YANAI¹⁾, C.T., J.S.C., Akira MORIUCHI¹⁾, M.D., Akira TANIMURA²⁾, M.D., Hiroshi KAWAMOTO²⁾, C.T., J.S.C.

¹⁾Department of Pathology, Oita City Medical Association, Almeida Memorial Hospital

²⁾Department of Pathology, Shimonoseki City Hospital

論文別刷請求先 ☎ 870-11 大分市大字宮崎 1315 大分市医師会立アルメイダ病院病理 吉川敏雄

平成 7 年 11 月 27 日受付

平成 8 年 2 月 9 日受理

写真1 豊富な細胞質を有す大型の細胞が肺胞腔を占めるように乳頭状に発育する部分 (症例1, H-E染色, ×10)

写真2 中心部は線維性の硝子様基質を形成, その辺縁主体に類上皮型, 紡錘形の腫瘍細胞が増殖する部分 (症例2, H-E染色, ×10)

写真3 腫瘍組織の電顕像, Weibel-Palade 顆粒を認める (症例2, ×27000)

現病歴: 検診で胸部X線にて多発性小結節陰影を指摘され, 精査目的で大分市医師会立アルメイダ病院へ入院となった。特に咳・痰・胸痛などの自覚症状はなかった。CTなどの画像所見より転移性肺腫瘍を疑い全身検索を行ったが明らかな原発巣は認められなかったため, 開胸肺生検による迅速組織検査が施行された。術中迅速診断時, 腫瘍の捺印標本を作製した。

組織所見: 術中生検で得られた腫瘍は肺胞腔を埋めるように増殖し, 中心部に線維性の硝子様基質を形成, その辺縁主体に類上皮型, 紡錘形の腫瘍細胞の増殖が認められた (写真2)。上記の組織所見に加え胸

部X線上多発性小結節陰影を呈し, 経過が緩慢であることなどの臨床像から PEH を疑った。免疫染色では, EMA 陰性, vimentin と F VIII RA が陽性を示し, 電顕的に Weibel-Palade 顆粒 (写真3) を認めたことにより, PEH と診断された。

III. 細胞像

細胞像は, 基本的に2例ともに同様の像を示しており, 大別すると上皮様細胞と間葉系細胞に分けられた。上皮様細胞は, 結合性の弱い平面的な小集団, 索

状配列などで出現，核は偏在性で，小型明瞭な核小体，円滑な核縁，細顆粒状のクロマチンパターンを示していた．細胞質は均一淡明で，均質（スリガラス状）あるいは重厚感を示し，核内，細胞質内空泡などを認め，なかにはヘモジデリン貪食像を示す細胞も認められた（写真4，5）．

間葉系細胞は紡錘形でオタマジャクシ様などの有尾形態を示し，線維状あるいは足状の不整な突起様形態をみるなど多彩な像を示していた（写真6，7）．核は突出傾向を示し，細顆粒状にクロマチンは増量，一部の細胞に核内空泡を認めた．上記の上皮様細胞にみられたヘモジデリン貪食像は紡錘形細胞にもみられ，また組織標本中にみる硝子様基質に相当する多辺形の間

質成分を認めた．これらの上皮様細胞，間葉系細胞は，免疫染色でF VIII RA が陽性であった．

IV. 考 察

1975年，Dail ら²⁾が本報告例と同様の特異な組織像を呈する肺腫瘍をIVBATの名称で記載した．その組織発生については，当初諸説が考察されていたが，現在ではlow grade malignancyの血管内皮細胞由来の腫瘍と考えられており，Weiss ら³⁾の指摘のごとく，軟部組織に発生した腫瘍（類上皮血管内皮腫 Epithelioid Hemangioendothelioma : EH）と同義と考えられている．腫瘍の内皮細胞起源の証明には，F VIII RA の免疫組織学的証明の他に，電顕的に胞体内にWeibel-Palade顆粒の証明があるが，Weibel-Palade顆粒は⁴⁾，血管内皮細胞に特異的にみられる短径0.1~0.2 μ ，長径3 μ 程度の桿状の顆粒状構造物である．

本腫瘍の発育形式に関しては^{2,3,5)}，軟部組織に発生したものでは小動脈や静脈壁から連続性に腫瘍細胞が増殖していくが，肺ではKohn孔を通して隣接する肺胞腔や細気管支内に乳頭状発育を示すのが，本腫瘍の特徴であり，発生した臓器により腫瘍の組織像が多少異なってくる．

臨床的特徴として⁶⁾，女性に多く，両側肺に多発性結節影を呈し，自覚症状は乏しく，緩慢な経過を示す

写真4 上皮様細胞・淡明な細胞質を示し，結合性の弱い平面的小集団を認める（症例1，Pap.染色， $\times 100$ ）

写真5 上皮様細胞．a：ヘモジデリン貪食像を認める（症例1，Pap.染色， $\times 100$ ）．
b：細胞質内空泡を認める（症例2，Pap.染色， $\times 100$ ）．c：核内空泡を認める（症例2，Pap.染色， $\times 100$ ）

写真6 間葉系細胞 (症例1). a:線維状の細胞質をみる (Pap.染色, $\times 100$). b:足状の不整な突起様形態をみる (Pap.染色, $\times 100$)

写真7 間葉系細胞 (症例2). a:核内空胞を認める (Pap.染色, $\times 100$). b:F VIII RA 陽性像を認める (免疫染色, $\times 100$)

表1 PEH (IVBAT) と腺癌細胞の比較

	PEH (IVBAT)	腺 癌
症 例 数	1	15
採取方法	穿刺吸引・捺印	捺 印
細 胞 量	少～中	多
背 景	比較的 clear	炎症・壊死など
構成細胞	上皮様細胞・間葉系細胞	上皮性細胞
細胞集団	小	大 小
細胞結合	疎	密～疎
細胞配列	平面的, 索状, 散在性	管腔, 柵状など
細胞形状	円～紡錘・多彩 突起様(足状, 樹枝状)	円・楕円～多稜
細胞質性状	均一・淡明(スリガラス状) 重厚感・filamentous	淡明・泡沫状・レース状など
核・位置	偏在性・突出傾向	偏在性
核 縁	円 滑	円 滑
クロマチン	細顆粒状	顆粒状(細～粗)
核 小 体	小 型	大 型
特徴所見	F VIII RA 陽性 細胞質内空胞(粘液-)	細胞質内空胞(粘液+) 核内空胞
随伴所見	核内空胞 ヘモデリン貪食像 硝子様間質

写真8 a:PEH細胞(上皮様細胞), 均一・淡明な細胞質を示している(症例2, Pap.染色, $\times 100$). b:腺癌細胞, 泡沫状の細胞質を示している(Pap.染色, $\times 100$)

ことなどがあげられている。胸部X線上では転移性肺癌などとの鑑別が困難で、生検または剖検によって診断される症例が多い。

PEH (IVBAT) の細胞像の報告はきわめて少なく、細胞形態上腺癌類似の上皮様細胞が出現するため、腺癌細胞との鑑別が問題点としてあげられている¹⁾。また古田ら⁷⁾は腋窩部に発生したEHの細胞像

として、乳頭状ないし平面状の上皮様結合集塊として出現し細胞質内空胞をみる点などをあげており、肺と他臓器の臓器特異性ともいふべき組織像の違いはあるものの基本的には同様の細胞像を示していると思われる。肺の細胞診においては、この上皮様結合集塊の存在が、腺癌細胞との鑑別を困難にしている要因と思われる。PEHと腺癌を比すと、表1に示したごとく、両者ともに平面的小集団、索状配列などで出現し、明瞭な核小体、核偏在性、淡明な細胞質を示し、核内空胞、細胞質内空胞をみるなど類似所見を示す点も多い。鑑別点として、次の点があげられる、1) PEHでは上皮様、間葉系の2種類の腫瘍細胞が出現すること、2) 腫瘍細胞は、比較的小型であり、異型性に乏しく、3) 細胞質は、腺癌例では泡沫状、ときとして好中球などの侵入像をみたのに比し、均一・淡明、均質(スリガラス状)であり(写真8)、なかにはヘモジデ

リン貪食像をみる。4) 細胞質内空胞は、腺癌例は類円形ないし円形細胞にみられ、PEH 例では、不整形細胞に辺縁明瞭な単一あるいは多空胞性としてみられた。5) 腫瘍細胞の形状は、円形ないし紡錘形、一部に線維状、足状などの突起様の不整をみるなど多彩であった。6) 免疫染色では、F VIII RA が陽性像を呈した。

本腫瘍の細胞診断は容易ではなく、上記のごとく、細胞診標本中に均一淡明な細胞質を示す上皮様、間葉系の2種類の腫瘍細胞をみる場合は、PEHを考慮した詳細な観察が必要であり、確診するにはF VIII RAなどの免疫染色が必要である。症例2は本腫瘍の典型的な臨床像を呈していたと考えられ、臨床所見なども参考にすればある程度推定診断も可能と思われる。

本論文の要旨は第36回日本臨床細胞学会総会(千葉)において発表した。

Summary

Two cases of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) were studied cytologically, and their cytological features compared were with those of pulmonary adenocarcinoma. Cytologically, PEH showed two types of tumor cells: epithelioid cells with relatively mild nuclear atypia and cells with a mesenchymal nature. Tumor cells were round to spindle shaped with occasional dendritic irreg-

ularities, appearing pleomorphic. The cytoplasm was homogenous, pale and ground glass-like. Some tumor cells had intracytoplasmic and/or intranuclear vacuoles. Immunohistochemically, tumor cells were positive for Factor VIII. For differential diagnosis of PEH from adenocarcinoma, it seems critical to find two types of cells: epithelioid and mesenchymal-looking, and cytoplasmic pleomorphic in shape and internal characteristics.

文 献

- 1) 吉川敏雄, 政池コズエ, 柳井豊秀, 高橋哲哉, 森内昭, 三重野竜彦・ほか. Intravascular Bronchiolo-alveolar Tumor (IVBAT) の一例. 日臨細胞九州連合誌 1995; 26: 107~110.
- 2) Dail, D.H., Liebow, A.A. Intravascular Bronchiolo-alveolar Tumor. Am. J. Pathol. 1975; 78: 6a~7a.
- 3) Weiss, S.W., Enzinger, F.M. Epithelioid Hemangioendothelioma. Cancer 1982; 50: 970~981.
- 4) 長尾貞紀, 佐藤紀夫. Weibel-Palade 小体. 皮膚臨床のための電顕病理組織学: 金原出版, 1993: 328.
- 5) Colby, T.V., Koss, M.M., Travis, W.D. Atlas of Tumors Pathology of the Lower Respiratory Tract. AFIP 1994; 13: 366~370.
- 6) 杉山幸比古. IVBAT. 医学のあゆみ別冊(呼吸器疾患 state of arts) 1991; 475~477.
- 7) 古田則行, 都竹正文, 星 利良, 南 敦子, 古田玲子, 山内一弘・ほか. 類上皮血管内皮腫の1例. 日臨細胞誌 1995; 34: 722~727.