症 例

甲状腺の類上皮血管内皮腫の1例

——甲状腺乳頭癌との細胞学的比較——

浜松労災病院検査科病理¹⁾, 浜松医科大学病理学第2講座²⁾,藤枝市立総合病院病理診断科³⁾, 聖隷浜松病院病理科⁴⁾本間三恵子¹⁾ 竹ヶ原幸夫¹⁾ 中村 正光¹⁾ 筒井 祥博²⁾甲田 賢治³⁾ 小林 寛⁴⁾

まれな類上皮血管内皮腫が甲状腺の穿刺材料より得られたので, その細胞像を報告した。さらに本腫瘍と甲状腺乳頭癌との鑑別の目的で両細胞像を比較検討した。

症例は56歳, 男性。嚥下時の喉の痛みを主訴に当院耳鼻科を受診した。甲状腺左葉に腫瘤を認め穿刺吸引細胞診が施行された。

腫瘍細胞像は一部乳頭状およびロゼット様配列を示す上皮様小集塊と, 紡錘形の単細胞が散在性に少数認められた。細胞は小型で, N/C比は小さく, 核は類円形で細胞質から突出する様な強い偏在性を有し, 2核細胞も多かった。豊富で淡明な細胞質は均質または繊細であった。核内細胞質封入体や核溝がみられ, 細胞質内空隙も少数に認められた。

上記所見より甲状腺乳頭癌を疑ったが, 組織で類上皮血管内皮腫と診断された。本腫瘍は甲状腺癌の特徴と類似する点が多く, 特に核内封入体を有する異型の弱い乳頭癌との鑑別には注意を要する。両細胞像を比較検討した結果, 鑑別点としての類上皮血管内皮腫の特徴は淡明で均質または繊細な細胞質, 突出傾向を示す核 (特に2核), 結合性疎な小集塊と考える。

Key words : Thyroid—Aspiration—Epithelioid hemangioendothelioma—Case report

I. はじめに

A case of epithelioid hemangioendothelioma on aspiration cytology of the thyroid

Mieko HOMMA¹⁾, C.T., J.S.C., Yukio TAKEGAHARA¹⁾, C.T., J.S.C., Masamitsu NAKAMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Yoshihiro TSUTSUI²⁾, M.D., Kenji KODA³⁾, M.D., Hiroshi KOBAYASHI⁴⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Hamamatsu Ro-sai Hospital

²⁾Second Department of Pathology, Hamamatsu University School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Fujieda Municipal General Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu Hospital
論文別刷請求先 ☎ 430-8525 浜松市将監町25 浜松労災病院検査科病理 本間三恵子

平成9年7月10日受付

平成9年12月20日受理

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma) は四肢, 頭頸部に好発する。臨床的には低悪性度の腫瘍で, 20~30% の症例に転移がみられる。しばしば癌腫と誤診されやすい。年齢は広範に分布し性差はない¹⁾。肺にみられる intravascular bronchioloalveolar tumor, 骨の histiocytoid hemangioma や myxoid angioblastoma, なども免疫組織化学的に血管内皮マーカーに陽性であることや電顕で血管内皮細胞に特有な Weibel-Palade 小体を認めることから同義の腫瘍と考えられ, 現在ではこれらすべてを含めて類上皮血管内皮腫として統一されている。しかし甲状腺原発の類上皮血管内皮腫の報告はわれわれ

が知る限りでは現在までに1例もない。今回われわれは甲状腺から出現した類上皮血管内皮腫の1例を経験したので報告する。また、その細胞像が甲状腺乳頭癌と類似していたため鑑別の目的で両者の細胞像の比較検討を実施し若干の知見を得たので報告する。

II. 症 例

患 者：56歳，男性

主 訴：嚥下時の喉の疼痛

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：平成8年8月14日上記主訴にて当院耳鼻科を受診した。CT，MRIにより，甲状腺左葉に石灰化を有する腫瘤を認め（写真1），穿刺吸引細胞診を施行した。臨床および細胞像から甲状腺癌が強く疑われ，同年9月17日甲状腺左葉切除および頸部郭清術を施行した。

III. 肉眼所見

腫瘤は甲状腺左葉およびその周囲軟部組織に浸潤性に増殖していた。大きさは径約2cm，弾性硬，剖面は灰白色充実性で境界は不明瞭であった。出血壊死は認められなかった（写真2）。

IV. 細胞所見

背景は比較的きれいで細胞量も少なく，正常な甲状腺濾胞上皮の集塊が少数散見される中に，一部乳頭状もしくはロゼット様配列を有する結合性疎な上皮様集塊が認められ（写真3），尾を引くような細長い単一細胞も散在性にみられた。細胞は小型で細長いものが多くN/C比も小さかった。核は円形～楕円形で2核のものも多く，ほとんどの核が強い偏在性を有し細胞質から核の一部が突出する傾向を示した（写真4）。核内細胞質封入体もしくは核内空胞を16%に認め，

写真1 頸部CT像，右（造影）：甲状腺左葉に腫瘤（矢印）を認める，左（単純）：腫瘤内に石灰化（矢印）を認める

核溝もみられた。核小体は小型で1～2個みられ，クロマチンは増量し微細～細顆粒状パターンを示した。豊富で淡明な細胞質は，均質もしくは繊細でライトグリーンに淡染した（写真5）。少数ではあるが小腺腔様の細胞質内空胞を有する細胞やヘモジデリン貪食細胞もみられた（写真6）。核分裂像は認められなかった。

V. 組織所見

腫瘍は結合組織の増生を伴って甲状腺の間質およびその周囲に浸潤性に増殖しており，一部石灰化を伴っていた。腫瘍細胞は索状，小胞巣状あるいは孤立散在性に配列し，甲状腺間質（写真7）や末梢神経，副甲状腺周囲に浸潤増殖していた。腫瘍細胞は小型でやや好酸性細胞質を有し，細胞質内に大小の空胞がみられ，ときにこの腔内に赤血球が認められた。また核内封入体を有する細胞がみられた。腫瘍本体と離れた内中深頸部リンパ節に転移が認められ，その組織像は本体とほぼ同様であった。免疫組織化学的にはビメンチンおよび血管内皮マーカーであるUEA-1や第8因子関連抗原が陽性（写真8）であり，サイログロブリンや上皮性マーカーは陰性であった（表1）。アルシアンブルー（pH2.5）染色で腫瘍細胞質の空胞は染色されず，腫瘍細胞周囲の間質がびまん性に染色された。以上の組織学的および免疫組織化学的所見より本腫瘍は類上皮血管内皮腫と診断された。

VI. 考 察

1982年，Weiss¹⁾により本腫瘍の概念が初めて提唱されて以来軟部組織のみでなく種々の臓器からの報告例も併せてその細胞像もかなり明らかになりつつある。しかし甲状腺穿刺材料から本腫瘍細胞が出現したという報告はわれわれが調べた限りでは初めてと思われる。

本症例は細胞所見で述べた様に，核内細胞質封入体

表1 免疫組織化学染色

ビメンチン	(+)	サイトケラチン	(-)
UEA-1	(+)	サイログロブリン	(-)
第8因子関連抗原	(+)一部	CEA	(-)
CD-34	(+)一部	クロモグラニンA	(-)
P-53	(+)一部

写真 2 摘出腫瘍の剖面像。灰白色充実性の腫瘍が甲状腺左葉および周囲軟部組織に浸潤増殖している

写真 3 腫瘍細胞像。ロゼット様配列を示す上皮様集塊をみる (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 4 腫瘍細胞像。細胞質の先端から並列対称的に突出する 2 核細胞をみる。核内封入体を認める (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 5 腫瘍細胞像。淡明、豊富で均質、繊細な細胞質を示す (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 6 腫瘍細胞像。a: 細胞質内空泡を有する細胞 (Pap. 染色, $\times 100$), b: ヘモジリン貪食細胞 (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 7 腫瘍組織像。腫瘍細胞が甲状腺濾胞周囲に索状もしくは孤立散在性に浸潤増殖する部分 (H-E 染色, $\times 20$)

写真 8 免疫組織染色。腫瘍細胞の細胞質に顆粒状に陽性を示す (第 8 因子関連抗原, $\times 20$)

表 2 類上皮血管内皮腫の穿刺・捺印症例の細胞像

	部位	材料	細胞量背景	集塊	細胞	核	クロマチン	核小体	細胞質	その他
Pettinato 1986	軟部組織	穿刺	中等量 炎症細胞 わずか	弧在, 間葉系の小集塊	多角～ 短紡錘	円～卵円 核形不整 out budding I.C.I. 溝 2 核	不均等 増量	小型 1～2	豊富 空胞	核分裂無
古田 1995	軟部組織	穿刺 捺印	きれい RBC 少数	弧在, 上皮様 平面的 乳頭状 集塊	類円～ 多边形	類円形 偏在 I.C.I. 溝	細顆粒 均等	類円形 小型 1～2	豊富 大小の空胞	間質細胞 硝子様細胞間物質 核分裂無
藤山 1995	肺	捺印	壊死性	弧在, 結合疎 上皮様 小集塊	類円～ 多稜形	やや偏在 I.C.I. 溝	微細顆粒	大型 1～2	レース状 大小の空胞	ヘモジデリン貪食 細胞境界不明瞭 核分裂無
Chen 1996	肝	穿刺		弧在, 小集塊 ロゼット様	円～卵円 一部紡錘	円～卵円 やや多形 I.C.I. 細胞の端に 位置	増量		中等～豊富 空胞	
吉川 1996	肺	穿刺 捺印	少～中量 比較的きれい	弧在, 結合疎 平面的 小集塊 索状	円～紡錘 多彩 突起様	縁円滑 偏在性 突出傾向 I.C.I.	細顆粒	小型	均一 淡明 均質 重厚感 filamentous 空胞	ヘモジデリン貪食 上皮様と間葉系細胞 硝子様間質
本間 1996	肺	穿刺	少量	小集塊 シート状	類円～ 紡錘形	類円形 単～多核	微～細顆粒 均一	やや腫大 1～少数	淡染 空胞状 輪郭明瞭な空 胞	細胞境界不明瞭
本例 1997	甲状腺	穿刺	少量 比較的きれい	弧在, 結合疎 乳頭様 ロゼット様(一部) 小集塊	紡錘形～ 類円	円～卵円 偏在性 突出傾向 2 核性 I.C.I. 溝	微～細顆粒 増量	小型 1～2	豊富 淡明 均質 繊細 空胞	ヘモジデリン貪食 核分裂無

I.C.I. (intranuclear cytoplasmic inclusion)

や核溝を有する小型で異型の弱い細胞が上皮様集塊や孤立散在性に出現した点で甲状腺乳頭癌と類似する所見を示したため、両者の鑑別の目的で細胞像を比較検討した。比較にあたり本例 1 例のみの細胞像では不十分なため文献よりさらに 9 例²⁻¹⁰⁾ (表 2, 3) を加えてまとめ類上皮血管内皮腫の定型的な細胞像とした (表 4)。

まず類上皮血管内皮腫の細胞質所見の特徴は、豊富で淡明な細胞質と大小の細胞質内空胞である。本症例でも細胞質がライトグリーンに淡染する細胞が 90% 以上を占め、淡明で均質または繊細な細胞質がみられ、いずれも甲状腺乳頭癌にみられる様な泡沫状の細胞質やライトグリーンに濃染する厚い細胞質とは異なる

っていた。これについては吉川ら²⁾が均一淡明スリガラス状、本間ら³⁾が繊細淡明空胞状と表現している様に類上皮血管内皮腫を示唆する所見として重要であると思われる。組織学的には細胞質内に幼若な原始血管腔といわれる空胞を有することが類上皮血管内皮腫の特徴とされているが、細胞診的にも参照した 9 例²⁻¹⁰⁾の文献中 8 例²⁻⁹⁾にこの空胞が記載されており、本症例においても小腺腔様の細胞質内空胞を 7% に認めた。しかし甲状腺乳頭癌でも細胞質内空胞をほとんど有しない症例から約半数に有する症例までみられ、甲状腺においては細胞質内空胞が必ずしも両腫瘍の鑑別の要因にはなり得ないと思われた。

類上皮血管内皮腫の核所見の特徴は、類円形核、偏

表 3 類上皮血管内皮腫の喀痰・体腔液症例の細胞像

	部位	材料	細胞量	集塊	細胞	核	クロマチン	核小体	細胞質	その他
Nowels 1989	肺	喀痰 胸水		弧在, 結合性 小集塊	大型 円～卵円 N/C 比 大	大型 核形不整 卵円形 中心性 2 核性	均等	1～4	繊細 辺縁 pale 中心厚い	腺癌類似
Abati 1994	骨	胸水	多量	弧在, 集団	22～44 μ	円～類円形 多核 核縁平滑 核偏在 I.C.I.	増量	1～多数 明瞭	均質 空胞	相互封入
Buggage 1995	肺	胸水	多量	弧在, 結合疎 平面的 集塊	大型 多形性 plasma 様	円形 偏在性 多核	細顆粒	小型 明瞭 1 個	豊富 厚い 境界明瞭 顆粒状 空胞	ギムザ染色

I.C.I. (intracellular cytoplasmic inclusion)

表 4 類上皮血管内皮腫と甲状腺乳頭癌の細胞像の比較

	類上皮血管内皮腫	甲状腺乳頭癌
症例数	10 (本例も含む)	14
細胞量	少量 (多量一体腔液)	中～多量
背景	比較的きれい	比較的きれい 組織球(+)
集塊	結合性疎, 重積性(-) 乳頭状, ロゼット様, シート状, 平面的, 小集塊	結合性疎～密, 重積性(+) 乳頭状, シート状, 濾胞様, 大集塊(+)
細胞形	類円形, 多稜形, 紡錘形	類円形, 多稜形, 紡錘形
細胞質	淡明, 豊富, 空胞状, 均質, 繊細, など (厚い一体腔液)	泡沫状, 厚い, 豊富
核	類円形, 核形整～不整 偏在性 (中心性一体腔液)	類円形, 核形不整, 核膜肥厚 中心性～偏在性
クロマチン	微細～細顆粒状, 増量	細顆粒状, スリガラス状
核小体	小型～大型	小型
N/C 比	小>大	小≤大
核内封入体	(+) 7/10 例	(+) 14/14 例
細胞質内空胞	(+) 9/10 例	(+) 10/14 例
副所見	《核の突出傾向》《2 核性》 核溝, 核分裂像なし ヘモジデリン貪食細胞	砂粒体, 相互封入像, 核溝

在核, 核内細胞質封入体, 微～細顆粒状クロマチンおよび核溝である。しかし甲状腺乳頭癌でも同様な所見がみられるため鑑別にはさらに詳細な観察が必要である。本症例の核はクロマチン量が多く核縁も円滑で緊満感があり, 甲状腺乳頭癌に特徴的なスリガラス状の核はみられなかった。一般的に異型が弱いとされている甲状腺乳頭癌の核よりも本症例の核は大小不同や核

形不整に乏しく, N/C 比も小さく均一であった。また本症例ではほとんどの核が偏在性を示し細胞質から核の一部が突出する傾向が多くみられた。特に細胞質の先端から並列対称的に突出する 2 核が特徴的であった。核の強い偏在性については, 本例のみでなく Pettinato ら⁴⁾も out budding の核と指摘, 吉川ら²⁾も突出傾向を示す核を指摘, また Chen⁵⁾も核が細胞の

末端に位置すると記載している。2核については Nowels ら¹⁰⁾の報告がある。核の突出傾向や2核性は類上皮血管内皮腫の典型像ではないが特徴のひとつであると考えられる。これに対し甲状腺乳頭癌の核は中心性から偏在性であったが、突出傾向はみられなかった。また甲状腺乳頭癌の2核細胞は少数で、その核の位置は中心性の細胞が多かった。

類上皮血管内皮腫の細胞出現様式の特徴は、孤立散在性と結合性疎な上皮様小集塊の混在する像である。甲状腺乳頭癌では結合性を有するシート状の大集塊や重積性を有する乳頭状の大集塊が出現することが多く、対象とした乳頭癌の14例全例に、大集塊が認められた。本例では結合性疎な小集塊がみられたのが特徴的で、シート状や乳頭状の大集塊は認められなかった。本例の様なロゼット様配列や乳頭状配列については Chen⁵⁾がロゼット様配列を記載しており、古田ら⁶⁾は乳頭状ないし平面状の上皮様配列と記している様にいずれも乳頭癌と紛らわしい所見を示すこともあるので注意を要する。

最後に、両腫瘍の細胞像を比較検討した結果、鑑別点としての類上皮血管内皮腫の特徴は ① 淡明で均質または繊細な細胞質、② 突出傾向を示す核（特に2核）、③ 結合性疎な小集塊であると考ええる。

稿を終えるにあたりご協力いただきました藤枝市立総合病院病理室の技師の皆様に深く感謝致します。

Summary

We report for the first time, a case of epithelioid hemangioendothelioma (EH) on fine needle aspiration cytology of the thyroid gland. We made a comparative cytological study of EH and thyroid papillary carcinomas. The patient was a 56-year-old male, who complained of a sore throat upon swallowing. A tumor was recognized at the left lobe of the thyroid by CT and MRI, after which aspiration cytology was performed. The cytological specimens revealed several small epithelioid clusters with a papillary or partly follicular arrangement and isolated spindle shaped cells. The tumor cells were small, and their nuclei were almost round in shape and had a propensity for cytoplasmic protrusion. Many tumor cells possessed two nuclei. The abundant and pale

cytoplasm were homogenously or delicately stained with lightgreen. Some tumor cells had intranuclear cytoplasmic inclusions and nuclear grooves as well as a few intracytoplasmic vacuoles. Cytologically and clinically, EH was difficult to distinguish from papillary carcinoma. Immunohistoologically, the tumor proved to be an EH. From the results of a comparative cytological study, we think it is important to observe the following findings to make a cytological diagnosis of EH: ① pale and homogenous or delicate cytoplasm, ② (two) nuclei having a propensity to protrude, ③ loose and small epithelioid clusters.

文 献

- 1) Weiss, S.W., Enzinger, F.M. Epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer* 1982; 50: 970~981.
- 2) 吉川敏雄, 政池コズエ, 柳井豊秀, 森内 昭, 谷村晃, 川元博之. 肺の類上皮血管内皮腫の2例. *日臨細胞誌* 1996; 35: 232~236.
- 3) 本間慶一, 根本啓一, 渡辺芳明, 西村広栄, 宇佐見公一, 須貝由美子・ほか. IVBAT (intravascular bronchioloalveolar tumor) の1例. *日臨細胞誌* 1996; 35: 309~314.
- 4) Pettinato, G., Insabato, L., De Chiara, A., Forestieri, P., Manco, A. Epithelioid Hemangioendothelioma of soft tissue. *Acta Cytologica* 1986; 30: 194~200.
- 5) Chen, K.T. Cytology of epithelioid hemangioendothelioma. *Diagn. Cytopathol.* 1996; 14: 187~188.
- 6) 古田則行, 都竹政文, 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.
- 7) Abati, A., Cajigas, A., Hijazi, Y.M. Metastatic epithelioid hemangioendothelioma in a pleural effusion. *Diagn. Cytopathol.* 1994; 11: 64~67.
- 8) Buggage, R.R., Soudi, N., Olson, J.L., Busseniers, A.E. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung. *Diagn. Cytopathol.* 1995; 13: 54~60.
- 9) 藤山淳三, 上野真由美, 河又國士, 佐藤之俊, 河端美則. 肺類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞誌* 1995; 34: 1222~1223.
- 10) Nowels, K.W., Burford-Foggs, A., Benson, A.B. 3d, Hidvegi, D.F. Epithelioid hemangioendothelioma: cytomorphology and histological features of a case. *Diagn. Cytopathol.* 1989; 5: 75~78.