症 例

乳児肝血管内皮腫の1例

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 病院病理部¹⁾,同 医大病院小児科²⁾, 同 医大病理学教室³⁾風間 暁男¹⁾ 品川 俊人¹⁾ 干川 晶弘¹⁾ 安田 玲子¹⁾諏訪 秀一¹⁾ 半田留美子¹⁾ 千葉 光男²⁾ 田所 衛³⁾

乳児肝血管内皮腫 (Infantile Hemangioendothelioma of the Liver : 以下 IHE と略す) はほとんどが生後 6 ヶ月以内に診断される血管内皮細胞の増生からなる過誤腫的性格を有する比較的にまれな血管性腫瘍である。われわれは剖検により本症例を検討する機会を得たのでその細胞像について報告した。捺印細胞診では短紡錘形の腫瘍細胞がシート状に配列し、上皮様の集簇を呈していた。腫瘍細胞はライトグリーンに好染する薄い細胞質を有し、核は概ね中心性で核形の不整と大小不同がみられ、小型の核小体を認め、核クロマチンの増量はわずかであり、全体に異型性は軽度であった。また、細胞質が硝子様で核が細胞の辺縁部に圧排されるように著しく偏在している細胞も少数認められた。免疫組織化学的にこれらの腫瘍細胞は CD 34 に陽性であった。組織学的には異型性に乏しく核分裂像をほとんど認めない 1 型部分と、管腔の大きさや形が不規則で、管腔内へ乳頭状に増殖し、既存の肝細胞の間に侵入する 2 型部分を混在する肝血管内皮腫であった。細胞診では 1 型、2 型の鑑別は困難であったが、全体的には異型性に乏しく通常の血管肉腫とは異なり、また、血管腫や類上皮血管内皮腫とも像を異にしており IHE 2 型の内皮細胞が優位に出現していると考えられた。

Key words : Liver—Hemangioendothelioma—Cytology—Histology—Autopsy case

I. はじめに

乳児肝血管内皮腫 (Infantile Hemangioendothelioma of the Liver : 以下 IHE と略す) は内皮細胞の

A case of infantile hemangioendothelioma of the liver
Akio KAZAMA¹⁾, M.D., Toshihito SHINAGAWA¹⁾, M.D.,
Masahiro HOSHIKAWA¹⁾, M.D., Reiko YASUDA¹⁾, C.T., J.S.
C., Shuichi SUWA¹⁾, C.T., I.A.C., Rumiko HANDA¹⁾, C.T., I.A.
C., Mitsuo CHIBA²⁾, M.D., Mamoru TADOKORO³⁾, M.D.

¹⁾Division of Pathology, ²⁾Department of Pediatrics, St.
Marianna University, Yokohama Seibu Hospital

³⁾Department of Pathology, St. Marianna University School
of Medicine

論文別刷請求先 〒 216-8511 川崎市宮前区菅生 2 の 16 の

1 聖マリアンナ医科大学病理学教室 風間暁男

平成 11 年 2 月 26 日受付

平成 11 年 9 月 3 日受理

増殖による血管性腫瘍であるが、軟部腫瘍である血管肉腫とは異なる病変で、過誤腫的な性格を有する良性病変と考えられている比較的にまれな腫瘍である。肝の IHE は発症年齢、血管造影、超音波検査などにより診断がなされることが多く、細胞診でその像が検鏡される機会はほとんどない。今回、われわれは生後 6 週の女児を剖検したことで発見された肝の IHE の 1 例を経験したので捺印細胞診を行い、その細胞所見を報告するとともに他の血管性腫瘍と比較検討する。

II. 症 例

患者は生下時体重 3,600 g, 6 週齢の女児で、生後より咳嗽、呼吸促進や乏尿が出現していた。近医で心房中隔欠損症の疑いと診断されたのち当院に転院とな

った。

入院時所見は体温 35.8°C, 血圧 60 mmHg (触診), 心拍数 170/分, 呼吸数 83 回/分 (不規則), 顔面や爪にチアノーゼを認めた。生化学所見は TP; 5.3 mg/dl, Cr; 0.5 mg/dl, Na; 131 mEq/l, K; 5.1 mEq/l, GOT; 146 IU/l, GPT; 75 IU/l, LDH; 825 IU/l, pO₂; 64.7 mmHg, pCO₂; 39.8 mmHg, SAT; 91.7% であった。画像所見は胸部X線, CTR; 71%, 心エコーで心房中隔欠損と右房・右室・肺動脈の拡張を, 心臓カテーテルで心房中隔欠損と軽度三尖弁閉鎖不全を認めた。その後も心不全症状増強するため開心術が施行されたが, 術直後より肝不全, 腎不全が続き全身状態は改善せず, 1 週間後に死亡した。死後 5 時間 40 分で解剖が行われた。

Photo. 1 Gross photograph of the liver. Cut surface shows hemorrhage and multiple yellow to gray-white nodular lesions

Photo. 2 Histologically, the liver is separated from the richly vascular channels lined by a single layer of uniform endothelial cells (×4)

III. 病理所見

剖検所見: 身長 58 cm, 体重 5.2 kg で, 心臓 (64.7g) は心房中隔欠損閉鎖術後状態であるが, 同部よりの出血はない。肝 (230 g) は週齢に比し著しく腫大し, 断面は全体に多発する黄色～灰白色調の結節性病変と出血を認め, 小葉構造は不明瞭であった (Photo. 1)。結節性病変は癒合傾向を呈し, 最大 3×2 cm 大で, 境界は不明瞭であった。肺には左右両肺の 3 ヲ所に最大 5×5 cm 大までの灰白色調の結節病変を胸膜下に認めた。

組織所見: 組織学的に肝内には胆管を残存させるように肝細胞索へ浸潤増殖を示す血管内腔を形成する内皮細胞により構成され, 1 型と 2 型の細胞から成る血管内皮腫であった (Photo. 2)。1 型の部位では比較的小さな管腔を囲んで扁平, あるいはやや腫大した内皮細胞が一層に配列し, 腫瘍細胞は異型性に乏しく核分裂像をほとんど認めなかった。一方, 2 型の部位では管腔の大きさや形が不規則となり, 管腔内へ細い間質を伴い内皮細胞が乳頭状ないし平面的に増殖し (Photo. 3), また既存の肝細胞の間に侵入し増殖する像がみられた。腫瘍細胞は 1 型に比べ腫大し多形性を示し (Photo. 3), 核クロマチンは増量するが核分裂像はまれであった。しばしば類洞内に大小不同や異型性をみる内皮細胞が平面的に増殖していた (Photo. 4, 左)。細胞質が硝子様, 胞体が球状となった細胞の集簇も観察された (Photo. 4, 中)。1 型と 2 型はしば

Photo. 3 Histopathology of type 2 tumor of infantile hemangioendothelioma. Tumor cells have pleomorphic nuclei with prominent nucleoli and papilliform growth (×40)

Photo. 4 Various sized endothelial cells are seen in the sinusoid (left : $\times 40$)
Another focus of tumor cell aggregation shows hyalinized cytoplasm (mid : $\times 40$). Immunohistochemically, these endothelial cells show positive staining for CD 34 (right : $\times 40$)

Table 1 First antibodies used in immunostaining

Antibodies	Manufacturer	Dilution
CD 34	Nichirei (Tokyo, Japan) Tokyo, Japan	$\times 200$
CD 31	DAKO (Glostrup, Denmark)	$\times 200$
Factor VIII related antibody	DAKO (Glostrup, Denmark)	$\times 1000$
Vimentin	DAKO (Glostrup, Denmark)	$\times 100$
UEA-1 (Ulex europaeus 1 lectin)	EY Laboratories, Inc (San Mateo, CA, U.S.A.)	$\times 50$

Photo. 5 Cytological findings of tumor cells. Note aggregation of tumor cells showing epithelial arrangement ($\times 20$)

Photo. 6 Sheet-like arrangement of tumor cells ($\times 40$)

IV. 捺印細胞診所見

しば混在して認められたが 2 型が主体であった。肺病変も 2 型の内皮細胞より構成されていた。

免疫組織染色は Table 1 に示した抗体を用い、その結果、内皮細胞は第 VIII 因子関連抗原, CD31, CD34 (Photo. 4, 右), vimentin, UEA-1 に陽性であった。

捺印細胞診は肝腫瘍部を強く擦過して標本を作製した。多量の血液成分および正常の胆管細胞や異型な肝細胞を中心として少数の腫瘍細胞がシート状に配列し、上皮様の集簇を呈していた (Photo. 5, 6)。腫瘍

Photo. 7 Cytological findings of tumor cells. Slight nuclear atypia with fine reticular chromatin ($\times 40$)

細胞は短紡錘形でライトグリーンに好染する薄い細胞質を有していた。核はおおむね中心性で、核形の不整と大小不同がみられ小型の核小体も認めるが、クロマチンの増量はわずかで全体に異型性は軽度であった (Photo. 7)。また、細胞質が硝子様で核が細胞の辺縁部に圧排されるように著しく偏在している細胞も少数認められた (Photo. 8)。核内封入体や細胞質内空胞はみられず、核分裂像はわずかに認めるのみであった。赤血球貪食像、大型の核や大きい核小体などはなく、内皮細胞の異型性・多形性や壊死はみられなかった。免疫細胞学的にこれらの腫瘍細胞は CD 34 に陽性であった。

V. 考 察

一般に血管性腫瘍は良性の血管腫 (hemangioma)、良悪性の中間的な生物学的態度を示す血管内皮腫 (hemangioendothelioma)、悪性の血管肉腫 (angiosarcoma)、およびその他に分類され、それぞれ亜系が認められる。一方、肝原発で小児に発生する血管内皮腫は IHE と称され、disease entity として確立されている。肝の IHE のほとんどは生後 1 ヶ月以内に発症し、乳児肝血管内皮腫といわれるが、また、生後 6 ヶ月以内に診断されるため新生児肝血管内皮腫とも呼ばれる比較的古い腫瘍である¹⁻⁴⁾。IHE は血管内皮細胞の増生からなる腫瘍性疾患とされているが、生後 6 ヶ月を経過したあと安定化して自然退縮する性質を持つため、過誤腫性病変⁵⁾と考えられ、また、10% 程度に他の先天的奇形を伴うことが知られている。性差は 2:1 と女兒に多く発生する³⁾。腫瘍

Photo. 8 Some tumor cells have hyalinized cytoplasm by which nuclei are excluded ($\times 40$)

は単発することが多く左葉に目立つが、多発したり両葉にも出現する。Stocker⁶⁾によれば多発例は 45% を占め、単発の場合も左右差は認められないと報告している。

IHE は腫瘍細胞の組織学的差異から 1 型、2 型の 2 つの型に分けられ、1 型ではやや腫大した異型性の乏しい内皮細胞が小血管周囲に一層に配列し、腫瘍内には小胆管の増生や肝細胞の残存をみることもある。また 2 型は約 20% の症例でみられるとされ⁶⁾、腫瘍細胞は腫大し多型性を呈し、核異型とクロマチンの増量が顕著となる。また管腔の大きさ、形が不規則となり、内皮細胞が拡大した管腔内へ乳頭状に突出増殖し、既存の肝細胞の間に侵入する像がみられる⁷⁾。しかし、これら 1 型、2 型の細胞はともに血管内皮細胞由来であり両者の厳密な違いは明らかではない。また組織学的にも必ずしも明瞭に区分されるのではなく、両者の間には移行が認められ、Cerer らは 2 型が約 70% を占め、残りは 1 型の細胞から成りたつとしている⁷⁾。自験例では 2 型が主体であった。

本症例の IHE は核に軽度の異型性を認め、また、肺にも多発性の腫瘍巣を認めたため当初は悪性の可能性も考えられたが、組織学的には通常にみられる血管肉腫像や、悪性化した IHE に認められるとされる明らかな充実性増殖、紡錘形細胞、核分裂像や、静脈内への侵襲などは認められず、最終的には良性の範疇に入るものと考えられた。また、IHE は肝病変とともに皮膚、肺、硬膜や胸膜などにしばしば同様の病変が認められるが、これらの病巣は転移ではなく、同時発生した良性の過誤腫として考えられている⁴⁾。一方、IHE の悪性化例もわずかに報告されている。

臨床的には肝腫大と腹部膨満で発見されることが多

Table 2 Clinical and cytological differentiation of IHE, hemangiosarcoma, and epithelioid hemangioendothelioma

	Age	Clinical course and onset	Cytological findings
IHE (Type 1, Type 2)	Infant, under 2-years-old. Predominantly in girls.	Within 6 months of age at the time of diagnosis. May present hepatomegaly, heart failure, or may be found incidentally. Spontaneous regression.	Spindle (endothelial) cells, hemorrhagic backgrounds. Mild proliferation of nuclear chromatin, small nucleoli. Sheet-like or epithelioid arrangement of short spindle-shaped cells. Centrally located nuclei, sometimes located at the one end of the cells, compressed by hyalin-like cytoplasm.
Hemangiosarcoma	Predominantly in aged male.	Exposed by Thorotrast or vinyl chloride. Poor prognosis.	Proliferation of nuclear chromatin, prominent nucleoli. Striking cellular pleomorphism and atypia. Erythrophagocytosis, epithelial arrangement. Hemorrhagic and necrotic backgrounds.
Epithelioid hemangioendothelioma	Young adults.	Uptake of oral contraceptive. 5 years survival rate >30%.	Low N/C ratio. Typically located nucleus at one pole of the cell. Nuclear inclusion body, nuclear groove. Rich cytoplasm with vacuole.

いが、半数近くで嘔吐、食思不振などの腹部症状、あるいはうっ血性心不全、呼吸不全、体重増加不良などを伴うことがある。治療法として、本邦では肝切除術が長い間第一選択とされてきたが、欧米では両葉にまたがる多結節型が多く、ステロイド療法、放射線療法などの保存的療法が主体であった。しかし、孤立型で切除可能例でも心不全やDICを合併した症例では手術による侵襲が大きいため肝動脈塞栓術や肝動脈結紮術などが行われており、最近ではこれらの治療法の有効性も報告されている。

細胞診に関して、Pérez⁸⁾らは12例の皮膚の血管性腫瘍を針生検で細胞像を比較検討しているが、その中で血管内皮腫はわずかに1例である。それによれば核は多形性を呈し、オタマジャクシ様の細胞は横紋筋芽細胞に類似しているとされている。われわれの施行した捺印細胞診所見ではオタマジャクシ様の細胞はみられなかった。本症例のIHEでは(1)壊死を伴わない出血を背景とし、(2)核形の不整と大小不同を認めるが軽度であり、(3)短紡錘形の一様な腫瘍細胞からなる上皮様の集簇形成と、(4)一部の細胞の細胞質に硝

子様構造を認めた。しかし、これら(3)と(4)の所見は一部の成人悪性血管内皮腫の細胞診報告例にも認められており悪性との鑑別が困難となるが、通常の血管肉腫では細胞や核の異型性、上皮様の結合、きわめて大型で目立つ核小体、また細胞質内にhaloを伴う赤血球様物質を含むことなどが特徴的⁹⁾であり、また、年齢、臨床経過からも鑑別は可能であると考えられた。

一方、腫瘍細胞の組織レベルでみられた管腔形成は細胞診所見では反映されず、また核形の不整をみるものの全体の異型性、核クロマチンの増量は軽度であり、捺印細胞診からは1型、2型の鑑別は困難であった。しかし、良性の血管腫では多数の腫瘍細胞の採取は困難であり、内皮細胞も異型に乏しい。これに対し本症例では短紡錘形細胞の上皮様集簇像のあること、少数ではあるが硝子様の細胞質により圧排され著しく偏在した核を示す血管肉腫の際にもみられる細胞が出現したこと、また、1型の細胞は組織学的には細胞異型が乏しいことより、本症例に出現した細胞は主にIHEの2型を反映していると考えられ、興味ある所見と思われた。類上皮血管内皮腫との鑑別では腫瘍細

胞は N/C 比が小さく、核の偏在が著明で、核内封入体や核溝がみられ¹⁰⁾、細胞質は比較的厚く空胞がみられるなど、核と細胞質の双方に特徴的な像が認められる。しかし本症例ではこれら類上皮血管内皮腫に認められるような空胞像は得られず、類上皮血管内皮腫とは鑑別されたいと考えている。これらの鑑別点は Table 2 に記載する。IHE の診断に関して、これまで筆者らの調べ得た限りでは針生検による細胞診の報告例や、捺印細胞診による観察例はなかった。これは、IHE が血管性腫瘍であり針生検による出血などの副作用が考えられること、超音波、CT などの非侵襲的検査でも診断が可能であるためと思われる。このため、本症例のように IHE の細胞像を検索する機会が得られたことはきわめて貴重であると考え、今後、IHE 症例を集積し検討することで 2 型の IHE、悪性化した IHE や、血管肉腫などの鑑別に有用となり、細胞診上でこれらの細胞像の差異を理解していることは意義があるものと思われた。

本症例の組織診断にあたり、多大なご助言を頂いた神奈川県立こども医療センター病理科の田中祐吉先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Infantile hemangioendothelioma of the liver (IHE) is a relatively rare hepatic tumor which is diagnosed by imaging and clinical course, and is usually detected within 6 months of age. However, to our knowledge no cytological reports or observations of IHE have been published.

Case : A seven-week-old female infant who was admitted for heart failure was autopsied. At that time, imprint cytology was performed on multiple solid masses of the liver. Three associated subpleural nodules were detected by autopsy, and the same examination was also performed. The histological diagnosis was a hemangioendothelioma, type 2 and 1.

Conclusion : The tumor cells showed sheet-like arrangements and slight cluster formation with light and green short

spindle shaped cytoplasm and centrally located nuclei, and a few cells showing compressed nuclei which were eccentrically located at one end of the cell, as well as a hyalin-like cytoplasm. The overall cytologic figures revealed scanty to mild atypicality and seemed to be different from hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma and angiosarcoma.

文 献

- 1) Edmondson, H.A. Infantile hemangioendothelioma. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts : Atlas of Tumor Pathology (ed by Edmondson H.A.), AFIP, Washington DC, 1958 ; 116~129.
- 2) Dehner, L.P., Ishak, K.G. Vascular tumors of the liver in infants and children. Arch Pathol. 1971 ; 92 : 101~111.
- 3) 堀江 弘, 小児肝血管内皮腫, 日本臨牀別冊 肝・胆道系症候群, 肝臓編 (上巻) 1995 ; 483~485.
- 4) Selby, D.M., Stocker, J.T., Wacławski, M.A., Hitchcock, C.L., Ishak, K.G. Infantile Hemangioendothelioma of the Liver. Hepatology 1994 ; 20 : 39~45.
- 5) Crocker, D.W., Clealand, R.S. Infantile hemangioendothelioma of the liver. Report of three cases. Pediatrics 1957 ; 19 : 569~606.
- 6) Stocker, J.T., Askin, F.B. Infantile hemangioendothelioma : Pathology of Solid Tumors In Children. Chapman & Hall, London, 1997 ; 89~92.
- 7) Cerar, A., Dolenc-Stranzar, Z., Bartenjev, D. Infantile Hemangioendothelioma of the Liver in a Neonate. Am. J. Surg. Pathol. 1996 ; 20 : 871~876.
- 8) Pérez-Guillermo, M., Perez, J.S., Rojo, B.G., Gil, A.H. Fine needle aspiration cytology of cutaneous vascular tumours. Cytopathology 1992 ; 3 : 231~244.
- 9) 林 亮, 中野嘉子, 小川 勝, 佐々木直志, 柿島裕樹, 石田 剛・ほか. 血管肉腫 : 4 例の細胞学的検討. 日臨細胞誌 1994 ; 33 : 1033~1038.
- 10) 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.