Lymphangiomyomatosis の 1 生検例

—捺印標本を含む光顕的および電顕的検討—

坂 田 則 行, 町 並 陸 生

群馬大学医学部第二病理学教室 (主任: 町並陸生教授)

井 田 徹, 吉 田 カツ江, 城 下 尚

群馬大学医学部付属病院中検病理 (部長: 田波洋教授)

(昭和56年10月19日 受付)

はじめに

Lymphangiomyomatosis は, 全身のリンパ管, リンパ節の内皮下に平滑筋細胞が進行性に増殖する比較的まれな疾患である。最近では, 1974年に Silverstein ら¹⁾ が, 本疾患を全身のリンパ管およびリンパ節における平滑筋細胞の過誤腫の増殖と考え, 肺病変を伴う pulmonary lymphangiomyomatosis, 肺病変を伴わない lymphangiomyoma without lung disease および結節性脳硬化症に合併した tuberous sclerosis with lymphangiomyoma の 3 群に分けて報告している。本邦では, 山中和斉木²⁾³⁾ が過誤腫性肺脈管筋腫症として, この疾患の文献的考察と概念を述べている。

今回, 我々は臨床的, 病理形態学的に lymphangiomyomatosis と考えられる 1 生検例を経験し, 捺印標本を含む光顕的および電顕的観察を行ったので, 文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 33才, 女性。

主訴 呼吸困難, 咳嗽, 腹部膨満。

既往歴 10歳まで気管支喘息と言われていた。

家族歴 父系祖母は心臓喘息にて死亡。母は28歳で気管支喘息で死亡。

現病歴 昭和44年(25歳)頃より運動時の息切れ, 頻脈が出現していた。昭和48年頃より咳嗽頻数となり, 早朝喀痰を認め, るいそうが進行した。昭和51年1月, 呼吸困難, 咳嗽, 腹部膨満を主訴とし, 某病院を受診した。昭和51年8月には腹壁腫瘤を発見され, 摘出した。この腫瘤は, 組織学的にはデスマイ

ド様の線維性腫瘤であった。この時, 血性乳糜腹水が認められ, その原因を肉眼的に検索したが, 原因病変を発見できぬまま閉腹した。その後, 症状の改善が認められず, 10月5日日本学付属病院内科に転院した。転院後, 食欲不振, 咳嗽発作が増強し, 血痰が認められ, 腹水貯留は中等度にてほぼ停滞していた。12月には, 右側頸部, 左鎖骨上窩, 両側鼠径部にそれぞれ数個ずつ, 弾性軟の小豆大~大豆大のリンパ節を触知し, 両側鼠径部のリンパ節生検で, lymphangiomyomatosis と診断した。腹式呼吸指導, 薬物療法, 吸入療法により自覚症状は一時期軽快した。その後, 呼吸困難, 食欲不振が再び出現し, 昭和52年2月21日突然, 呼吸困難発作が現われ, 胸部X-Pにて気胸と診断, 脱気療法にて一時軽快したが, 昭和52年2月23日皮下気腫を伴う再気胸のため死亡した。

全経過 約8年

諸検査成績 血液: (51年10月6日) 赤血球 469×10^4 , 白血球 10800 , 血小板 10×10^4 , 血色素量 14.9g/dl , ヘマトクリット 43% 。(52年2月4日) 赤血球数 555×10^4 , 白血球 4200 , 血小板 10.7×10^4 , 血色素量 16.5g/dl , ヘマトクリット 49.5% 。肺機能検査(52年1月27日): VC 1800ml (Baldwin 式), %VC 64.3% , FEV₁ 500ml , FEV₁ 27.8% , PF 3000ml/sec , V75 400ml/sec , V50 300ml/sec , V25 200ml/sec , V50/V25 1.5 , Time constant 4.5sec , Rr $8.5\text{cm H}_2\text{O/l-sec}$ 。血液ガス(51年10月6日): PO₂ 55.0 mmHg , PCO₂ 295 mmHg , pH 7.4 , A-aDO₂ 58 。血清の生化学的検査(51年10月6日) T.G. 89mg/dl , β -lipo 425mg/dl , T-cho 179mg/dl , T-prot 7.0g/dl , Alb 57.1% , α_1 -G 4.2% , α_2 -G 9.4% , β -G 11.1% ,

図1 胸部X線所見：肺野は気腫性で蜂窩状(矢印), いわゆる“honeycomb lung”の像を呈している。上：正面, 下：側面

α -Gl 17.9%, GOT 20mU/ml, GPT 12mU/ml, LDH 175mU/ml, ALP 42mU/ml, T.Bil 0.9mg/dl, D.Bil 0.2mg/dl, Uric acid 5.4mg/dl, Urea-N 17mg/dl, NEFA 0.46mm, Cl 102mEq/l, Na 138mEq/l, K 4.8mEq/l, TTT 2.2U. 腹水の生化学的検査(51年10月6日): T.G. 995mg/dl, β -lipo 98mg/dl, T-chol 99mg/dl, T-prot 4.9g/dl, Alb 65.7%, α_1 -Gl 5.1%, α_2 -Gl 4.4%, β -Gl 10.3%, γ -Gl 13.8%, GOT 12mU/ml, GPT 3mU/ml, LDH 238mU/ml, ALP 62mU/ml, T-Bil 0.6mg/dl, D.Bil 0.5mg/dl, Uric acid 5.4mg/dl, Urea-N 19mg/dl, Cl 106mEq/l. 胸部レ線所見: CTR は42%で, 肺野は明るく, 蜂窩状, すなわち“honeycomb lung”の像を示している(図1).

観 察 方 法

摘出された鼠径部リンパ節を直ちに二分し, その断面の捺印標本作製した後, 一方を10%ホルマリン水に, 他方を2.5%リン酸塩緩衝液加グルタルアルデヒド液(0.1M, pH7.2)に固定した. 10%ホルマリン水に固定した標本をアルコール脱水, パラフィン包埋した後, 3 μ のパラフィン切片を作製し, HE染色, Malloryの膠原線維染色, PTAH染色, Weigertの弾性線維染色, Papの鍍銀法, PAS染色および唾液消化試験を行い, 光顕的に観察した. 2.5%リン酸塩緩衝液加グルタルアルデヒド液(0.1M, pH7.4)に固定した標本は, 1%オスミウム酸で再固定した後, アルコールで脱水し, Epon 812に包埋した. 超薄切片を作製し, ウランと鉛の二重染色を施し, 透過型電子顕微鏡(日本電子・JEM 7型)で観察した. 断面捺印標本は, 一部を95%エタノール固定後 Papanicolaou 染色, 他はドライヤー冷風乾燥させ Giemsa 染色を施し, 光顕的に観察した.

捺印標本による細胞所見

多数の幼若ないし成熟型リンパ球を背景にして, 所々に重積性の著しい結節状の細胞集塊や少数の紡錘形細胞からなる集塊が散見される. 強い重積性を示す結節状集塊を構成する細胞の核は円形ないし卵円形で, 1~2個の比較的明瞭な核小体を有している. 核縁は整で, 核クロマチンは微細顆粒状である. 核クロマチンの増量や核の大小不同は認められない. 細胞質は比較的淡明でN/Cはやや大, 細胞境界はやや不明瞭である(図2). 紡錘形細胞の核は楕円形で, ほぼ細胞質の中央に位置している. 核小体は

図2 リンパ節捺印標本： 類円形の核を有するN/Cのやや大きい細胞が結節状集塊を形成し、これらは腫瘍細胞と判断される。Papanicolaue 染色，×800.

図3 リンパ節捺印標本： 紡錘形の胞体を有する細胞が集簇し、核は桿棒状、胞体の中央に認められ、これらは腫瘍細胞と判断される。Papanicolaou 染色，×800.

明瞭で、1ないし2個認められる。核クロマチンは微細顆粒状で、核縁は整、核の大小不同は認められない。細胞質は細長く、ライトグリーンに淡染している。細胞相互の結合性が弱く、特定の配列は認められない(図3)。

病理組織学的所見

リンパ節は腫大しているが、表面は薄い線維性の被膜に被われている。皮質および髄質にも、紡錘形ないし卵円形の腫瘍細胞が、1層の扁平な内皮細胞におおわれて、乳頭状ないし網目状構造を形成して増殖し、その腫瘍細胞索間には少数のリンパ球を認める(図4)。腫瘍細胞の胞体内には、Mallory 染色で赤染、PTAH 染色で青染する細線維がある。核は楕円形で大小不同に乏しく、核小体は1～2個あり比較的明瞭である(図5)。好銀線維は個々の腫瘍細胞間に網状に認められるが、弾性線維や膠原線維は見られない(図6)。一部、卵円形の胞体を示す腫瘍細胞は、細胞質の中央に類円形の核を有し perinu-

図4 リンパ節の組織像： 被膜(CP)下に束状ないし乳頭状構造を示す腫瘍細胞の増殖があり、固有のリンパ組織は減少している。L：リンパ組織、HE 染色，×35.

図5 リンパ節の組織像： 扁平な1層の内皮細胞におおわれた腫瘍細胞索を認める。一部で紡錘形の腫瘍細胞が柵状配列している。リンパ洞 (LS) は狭小化している。HE 染色, $\times 260$.

clear halo を形成し, 紡錘形細胞に見られた細線維を欠いている。1~2 個の核小体が明瞭であるが, 核の大小不同は乏しく核分裂像も見られない (図7)。胞体内に, PAS 陽性で唾液試験で消化される glycogen が豊富である。

固有のリンパ組織は, 平滑筋細胞の特徴を有する腫瘍細胞の増殖で置換され, 減少している。すなわち, 皮質のリンパ小節は萎縮ないし消失し, 皮質および髄質のリンパ球が著しく減少している (図4)。残存するリンパ洞内には, 泡沫状の胞体を有する組織球が出現している。

電子顕微鏡的所見

電顕的には, 2 種類の腫瘍細胞が観察される。その1つは, 比較的良好平滑筋細胞としての特徴を示している。紡錘形の細胞質内には myofilament が豊富で, dense body も発達している。細胞膜に沿って多数の pinocytotic vesicle があり, 所々に glycogen 顆粒が集簇している。Mitochondria, r-ER, Golgi 装

図6 リンパ節の組織像： 腫瘍細胞間には好銀線維が網状に認められる。鍍銀染色, $\times 520$.

図7 リンパ節の組織像： 胞体の明るい卵円形の腫瘍細胞が乳頭状に増殖している。HE 染色, $\times 520$.

図8 リンパ節の電顕像：紡錘形の腫瘍細胞の胞体内に myofilament (MF) が豊富で, dense body (矢印) や pinocytotic vesicle (PV) が認められる. $\times 16,100$.

図9 リンパ節の電顕像：細胞周囲には基底膜様物質 (矢印) も認められる. $\times 38,200$.

置等の細胞内小器官は核側領域に見られる。核の形は卵円形ないし不整なものも見られるが、著しい湾入や分葉化はない。細胞周囲には基底膜様物質が増生しているが、膠原線維や弾性線維は認められない (図8, 9)。

他方、平滑筋細胞の特徴に比較的乏しい腫瘍細胞の増殖も認められる。腫瘍細胞の胞体内には、r-ER, mitochondria, Golgi 装置等の細胞内小器官が発達し、 $0.2\sim 0.3\mu$ 大の球形ないし杆状の高電子密度の lysosome-like な顆粒が豊富で、それらは1層の限界膜におおわれている。前述した腫瘍細胞にくらべ、pinocytotic vesicle や myofilament に乏しいが、反面極めて豊富な glycogen を有している (図11, 12)。腫瘍細胞は極めて細胞質突起に富み、互いに複雑に組み込み合い、まれに腫瘍細胞間に幅約250 Å の desmosome 様構造が認められる (図10, 13)。この細胞質突起は内皮細胞直下にも認められ、内皮直下で不規則な網工を形成している。核は一般に卵円形で、湾入が著しく、分葉化しているものも見ら

れる (図10, 12)。また、腫瘍細胞の周囲には所々に基底膜様物質が見られる (図10)。

考 察

33歳の女性に生じた lymphangiomyomatosis のリンパ節生検標本を光顕的、電顕的および捺印標本による細胞所見について観察した。捺印標本では、重積性の著しい結節状細胞集塊や紡錘形細胞からなる平面的な配列を示す集塊が出現していた。それらの細胞の核の大小不同や核内構造の多態性は比較的乏しかった。光顕的には、リンパ節内に乳頭状ないし網目状構造を示す腫瘍細胞の著しい増殖があり、それは平滑筋細胞によく分化し、多形性、異型性に比較的乏しかった。リンパ節の固有成分は平滑筋細胞の腫瘍性増生で置換され、リンパ洞は狭小化していた。電顕的に観察すると、腫瘍細胞は形態学的に2種類の細胞からなっていると考えられた。その1つは細胞周囲に基底膜様物質があり、細胞膜には豊富な pinocytotic vesicle を認め、細胞膜は myofila-

図10 リンパ節の電顕像： 内皮細胞 (E) 下に、著しく湾入した核 (N) を有する腫瘍細胞が、互いに複雑に組み込み合いながら増殖している。一部、細胞周囲に基底膜様物質 (矢印) を認める。×6,200。

図11 リンパ節の電顕像： r-ER, mitochondria, Golgi 装置 (G) 等が発達し, lysosome-like の電子密度の高い顆粒 (L) が豊富である。また glycogen も認められる。細胞辺縁には filamentous structure (FS) がわずかに見られる。N：核, ×20,000。

ment にみたされている細胞であった。すなわち、平滑筋細胞の特徴を有していた。他は、細胞質内に Golgi 装置, mitochondria, r-ER, ribosome 等の小器官を認めるが、myofilament に乏しく、一方 glycogen や lysosome-like な顆粒に富む未分化な smooth muscle cell であった。

リンパ節の捺印標本中に重積性の著しい結節状集塊が出現した際、その多くは腺癌のリンパ節転移によると考えられる。しかし、本例に見られた結節状集塊を形成する腫瘍細胞は多形性、異形性に比較的に乏しく、増田⁴⁾の指摘している悪性細胞の判定基準（癌転移リンパ節）に一致しないことから、癌転移は否定しようと思われる。しかし、本例の捺印標本の像から、直ちに lymphangiomyomatosis の診断を下すことは困難で、今後さらに検討してかなければならない課題が残されている。

本症は、Cornog と Enterline⁵⁾ によってはじめて報告された比較的めずらしい疾患で、胸管、リンパ

管、リンパ節における多中心性の平滑筋細胞の過誤腫の増殖と考えられている。さらに、肺にも同様の平滑筋細胞の過誤腫の増殖が合併することが多く、この意味で最近では pulmonary lymphangiomyomatosis¹⁾⁶⁾ という病名が使用されている。本例においても、再発性の自然気胸があり、胸部X-P上で肺野の蜂窩状、気腫状変化を認めることから肺病変の合併が充分推測される。

Wolff⁷⁾ や Vazquez⁸⁾ らは、lymphangiomyomatosis を電顕的に観察し、腫瘍細胞は紡錘形の胞体を示し、極めて目立つ核小体を有するだ円形の核があり、細胞質には myofilament, dense body, pinocytotic vesicle を認める未熟な平滑筋細胞であると報告している。確かに、我々の電顕的観察でも、腫瘍細胞は平滑筋細胞としての特徴を示していた。しかし、詳細に観察すると、腫瘍細胞は平滑筋細胞としての分化の程度により2種類の細胞から成っていると考えられる。すなわち、一つは、myofilament,

図12 リンパ節の電顕像： 内皮細胞 (E) 直下に認められる腫瘍細胞の細胞質突起 (CP)。胞体内に豊富な glycogen 顆粒 (Gy) が見られる。×20,600.

図13 リンパ節の電顕像： 腫瘍細胞間に desmosome 様構造 (D) が認められる。×50,000.

pinocytotic vesicle, dense body の目立つ紡錘形の胞体を有する比較的良好分化した平滑筋細胞であり、他は Golgi 装置が目立ち、lysosome-like な高電子密度の顆粒や glycogen が豊富な反面、myofilament の乏しい複雑な細胞質突起を有する未熟な平滑筋細胞である。このように、一つの腫瘍組織の中に未熟なものから比較的良好な腫瘍細胞まで認められるという現象は、本例に限らず vascular leiomyoblastoma⁹⁾ や hemangiopericytoma¹⁰⁾ においても認められている。

Lymphangiomyomatosis の組織発生については、一般的には平滑筋細胞の過誤腫的増殖¹⁾⁽²⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾ と考えられている。しかし他方、pericyte は多分化能を有する mesenchymal cell で、内皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞等の前駆細胞⁹⁾⁽¹²⁾ であると考えられることから、lymphangiopericytoma との異同について未だ一致した見解を見ない。今回の我々の観察では、腫瘍細胞は、Rhodin¹³⁾ の報告する primitive smooth muscle cell に比較的良好類似すること、本来リンパ管は内皮細胞と数層の平滑筋細胞からなり、また毛細

リンパ管には平滑筋細胞及び pericyte を欠くこと¹⁴⁾ から、本症に認められた腫瘍細胞は毛細リンパ管由来ではなく、リンパ管の平滑筋細胞に由来したものである。

ま と め

33歳の女性に発生した lymphangiomyomatosis の生検リンパ節を光顕的、電顕的さらに捺印標本による観察を行ない、以下に述べる結果を得た。

1) リンパ節断面の捺印標本上には、リンパ球に混じて重積性の著しい結節状の腫瘍細胞集塊や紡錘形の腫瘍細胞からなる平面的な集塊を認めた。

2) 光顕的には、リンパ節内に内皮細胞におおわれた乳頭状ないし網目状に増殖した腫瘍細胞索があり、腫瘍細胞索間には少数のリンパ球を認めた。腫瘍細胞は一部紡錘形、一部卵円形の胞体を示し、紡錘形の腫瘍細胞の胞体には Mallory 染色で赤染、PTAH 染色で青染する筋原線維を認めた。腫瘍細胞間には好銀線維が網目状に走行していたが、弾性線維や膠原線維は見られなかった。リンパ節内の固有

のリンパ組織は, この腫瘍細胞の増殖で置換され, 減少していた。

3) 電顕的には, 2種類の腫瘍細胞が観察された。1つは, 細胞質内に豊富な myofilament と pinocytotic vesicle や dense body を認め, その他の細胞内小器官の比較的乏しい成熟した平滑筋細胞の特徴を有する腫瘍細胞であった。他は, Golgi 装置が目立ち, lysosome-like な高電子密度の顆粒や glycogen に豊富な反面, myofilament に乏しく, 極めて複雑な細胞質突起を有する未分化な平滑筋細胞と考えられる腫瘍細胞であった。

以上の形態学的所見から, 本疾患は, リンパ管における平滑筋細胞の過誤腫性増殖であると考えられる。

本症例は, 第18回日本臨床細胞学会総会 (1977, 4) および第67回日本病理学会総会 (1978, 4) において発表した。

文 献

- 1) Silverstein, E.F., Ellis, K., Wolff, M. and Jar-etzki, A. III : Pulmonary lymphangiomyomatosis. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med., 120 : 832-850, 1974.
- 2) 山中 晃, 斎木茂樹 : びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症—慢性閉塞性肺疾患鑑別のために—。肺と心, 17 : 171-181, 1970.
- 3) 山中 晃, 斎木茂樹 : 過誤腫性肺脈管筋腫症。日胸, 37 : 675-685, 1978.
- 4) 増田 裕 : 癌転移リンパ節の細胞診。日臨細胞誌, 13 : 1-17, 1974.
- 5) Cornog, J.L. and Enterline, H.T. : Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. Cancer, 19 : 1909-1930, 1966.
- 6) Corrin, B., Liebow, A.A. and Friedman, P.J. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. Am. J. Path., 79 : 348-382, 1975.
- 7) Wolff, M. : Lymphangiomyoma : Clinicopathologic study and ultrastructural confirmation of its histogenesis. Cancer, 31 : 988-1007, 1973.
- 8) Vazquez, J.J., Fernandez-Cuervo, L. and Fidalgo, B. : Lymphangiomyomatosis. Morphogenetic study and ultrastructural confirmation of the histogenesis of the lung lesion. Cancer, 37 : 2321-2328, 1976.
- 9) Eimoto, T., Miyake, M. and Sasaki, T. : Vascular leiomyoblastoma of the stomach—Observations supporting its origin from Zimmermann's pericyte—. Acta Path. Jap., 29 : 277-288, 1979.
- 10) Hahn, M.J., Dawson, R., Esterly, J.A. and Joseph, D. : Hemangiopericytoma, An ultrastructural study. Cancer, 31 : 255-261, 1973.
- 11) Joliat, G., Stalder, H. and Kapanci, Y. : Lymphangiomyomatosis : A clinicoanatomical entity. Cancer, 31 : 455-461, 1973.
- 12) Movat, H. and Fernando, N.V.P. : The fine structure of the terminal vascular bed IV. The venules and their perivascular cells (pericytes, adventitial cells) Exp. Mol. Path., 3 : 98-114, 1964.
- 13) Rhodin, J.A.G. : Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. J. Ultrastructur. Res., 25 : 452-500, 1968.
- 14) 小谷正彦 : (1)リンパ管の構造と機能。脈管学 18 : 517-519, 1978.

A CASE OF LYMPHANGIOMYOMATOSIS
—LIGHT MICROSCOPIC, ELECTRON MICROSCOPIC
AND IMPRINT TECHNIQUE STUDY—

NORIYUKI SAKATA and RIKUO MACHINAMI

Second Department of Pathology
School of Medicine, Gunma University,
(Director : Dr. Rikuo Machinami)

TOORU IDA, KATSUE YOSHIDA and TAKASHI JOSHITA

Department of Clinical Pathology, Central
Laboratories
(Director : Dr. Yoh Tanami)

A case of lymphangiomyomatosis was reported. The patient was a 33-year-old woman with the chief complaints of dyspnea, cough and abdominal swelling. Lymphnode enlargement was detected and inguinal lymphnode was examined with imprint technique, light and electron microscope.

1. In the imprint preparation, there were papillary and flat tumor cell clusters. The former was composed of polygonal tumor cells and the latter of spindle-shaped ones.

2. Histologically, anastomosing cords of tumor cells were separated by endothelial-lined channels, which contained a few lymphocytes. In some areas the tumor cells composing the cords were round and contained round-oval, vesicular nuclei with distinct nucleoli. In other areas, the tumor cells were eosinophilic and spindle in shape, with elongated nuclei. With PTAH and Mallory stain, fine myofibrils were visible. The nuclei were not atypical and showed no mitotic figures. Tumor cells were often surrounded by delicate reticulin fibers, but elastic and collagen fibers were not seen.

3. Ultrastructurally, two kinds of tumor cell populations were noted. One of them was comparable to relatively mature smooth muscle cells. The cytoplasm was spindle in shape and had abundant myofilaments, dense bodies, and pinocytotic vesicles. Other cytoplasmic organelles were scanty. The other type of cells seemed to be primitive smooth muscle cells. The nuclei were round-to-oval and had a rare indentation. Large amount of glycogen can be seen in the cytoplasm. Rough endoplasmic reticulum, free ribosomes and mitochondria were sometimes present. Prominent Golgi apparatus and numerous high electron dense granules were found in some cells, but myofilaments were small in amount. Cytoplasmic processes were prominent showing interdigitation in these cells.

The present observations seem to suggest that lymphangiomyomatosis is the lesion of hamartomatous proliferation of the smooth muscle cell of the lymphatics.

Key words : Lymphangiomyomatosis, Imprint Technique, Light and Electron Microscopy, Hamartomatous Proliferation, Smooth Muscle Cell of Lymphatics