

特集 第50回日本小児放射線学会学術集会 シンポジウム「血管腫・血管奇形に対するIVR最先端」

3. 血管腫・血管奇形の病理診断の実際

森井英一

大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科

Diagnostic pathology in vascular malformation and vascular tumors

Eiichi Morii

Department of Histopathology and Diagnostic Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine

Abstract

Vascular lesions are classified into malformation and tumor according to the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) classification. These lesions are microscopically diagnosed with the combination of various staining and immunohistochemical techniques. Vascular malformation is classified with the character of endothels covering the malformed vessels, such as venous malformation, capillary malformation, and arterio-venous malformation. Vascular tumors arising in the perinatal period are infantile hemangioma and congenital hemangioma. These two lesions are difficult to distinguish by conventional hematoxylin and eosin staining, but immunohistochemical analysis on glucose transporter expression is a powerful tool for distinguishing them. Here, the diagnostic pathology of vascular malformation and tumor is summarized.

Keywords : *ISSVA classification, Pathology, Vascular malformation, Vascular tumor*

はじめに

従来、病理診断において脈管が多く集まり目立つ病変を一括して「血管腫」と呼称してきた。これまで海綿状血管腫と病理診断されてきた病変では、不規則に拡張した血管の集簇する組織像がみられる。しかし、この病変では拡張した血管の内皮細胞は腫瘍性には増殖していない。血管腫や血管奇形にターゲットを絞った学会である国際血管腫・血管奇形学会 (International Society for the Study of Vascular Anomalies ; ISSVA) では、この内皮細胞の性質に着目し、血管の目立つ病変を「奇形」と「腫瘍」に大別した。海綿状血管腫と呼称されてきた病変は静脈の奇形であることがわかっており、現在では静脈奇形と病理診断される。

ISSVAによる提唱された血管病変の分類 (ISSVA分類) は最も新しくは2014年に改訂されたが、血管病変を腫瘍性の性格をもつ「(真の)血管腫」と、病変を構成する脈管が異常な吻合や構造をもつが増殖所見に乏しい「血管奇形」に大別するという基本姿勢は最初から変わっていない。本稿では、血管奇形と血管腫における病理組織の実際について概説する。

病理診断の手順

血管腫や血管奇形は、文字通り血液の豊富な病変である。通常、病変を診断する場合、まず外科的に摘出する前に、病変の一部が生検標本として病理診断科に提出される場合が多い。しかし、血管腫や血管奇形の場合、生検による出血で合併症

を生じる可能性があり、病理には大抵外科的に摘出された標本が提出される。マクロで全体を観察し、次に割を入れて断面を調べる。前述の静脈奇形の場合は大小に拡張した血液を入れた腔がみられ、一見スポンジ状である (Fig.1)。このマクロ像より海綿状血管腫と命名されたことは容易に想像される。静脈奇形に対し毛細血管奇形と呼ばれる病変では、より腔の直径が小さくなる。その場合、もはや腔は確認できず、一見充実性の剖面像を呈する (Fig.2)。血管性の腫瘍は赤色調で充実性の剖面である (Fig.3)。悪性腫瘍である血管肉腫では細胞増殖が強く、血管腔が目立たないようなものもあり、その場合は赤色調を呈さない。

剖面のマクロ像を確認した後、代表的な病変を切出し、顕微鏡で観察できるミクロ標本を作成する。この時、明らかに壊死をきたした部分は避け、

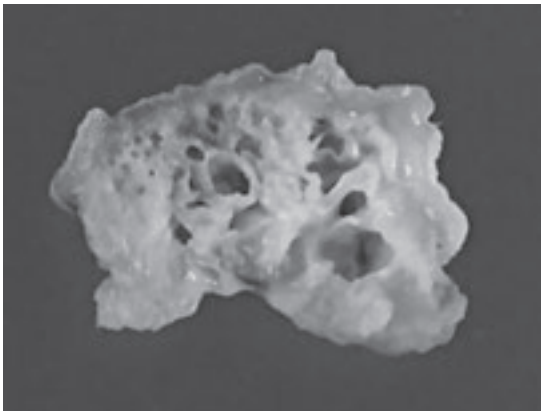


Fig.1 静脈奇形のマクロ像。大小不同の血液を入れた腔を認める。

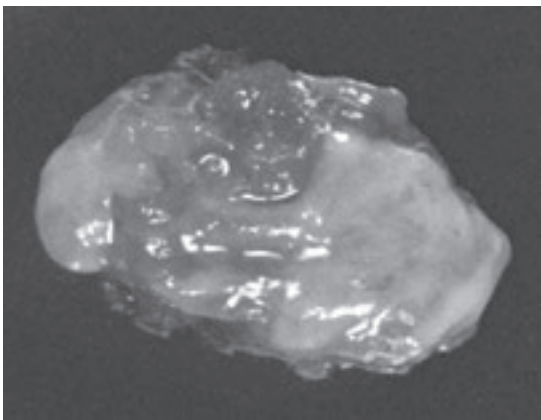


Fig.2 毛細血管奇形のマクロ像。静脈奇形と比較して、充実様である。

できるだけviableな病変について標本を作成するようにする。また、全体とは異なる色調をきたした部分があれば、その部分についても標本を作成する。

顕微鏡による病理診断の実際－染色について

顕微鏡で観察する場合の最も基本的な染色方法はヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) である。学生時代に顕微鏡を用いた組織実習でスケッチした経験をお持ちの方も多いだろうが、その時に最も多く観察した色が HE 染色を施された色である。核が青紫に、細胞質が淡赤色に染色される。HE 染色で淡赤色に染まる厚い壁をもつ円形の管腔が動脈であり動脈の近傍に存在し、動脈壁よりも薄い壁をもち、拡張した不整形の形状を示す管腔が静脈である。動脈、静脈に対し、毛細血管は扁平な内皮細胞に覆われた細い管腔で厚い壁構造をもたない。リンパ管は HE 染色のみで毛細血管と鑑別することは困難であるが、一般には赤血球を含むものが毛細血管、含まないものがリンパ管と考えられる。両者を正確に見分けるためには、後述の免疫染色が必要である。

HE 染色に対し、それ以外の色素で染める方法を特殊染色という。脈管の染色でよく用いられる特殊染色はElastica van Gieson (EVG) 染色で、この染色では弾性線維が青黒く染まる。動脈の壁は内弾性板、外弾性板と呼ばれる二層の弾性線維があるのに対し、静脈壁では薄く不明瞭な弾性線維

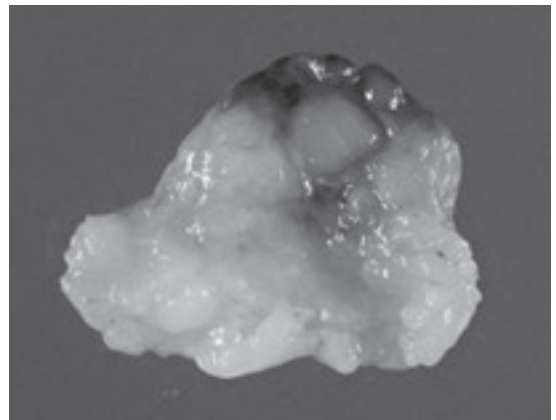


Fig.3 血管腫のマクロ像。典型的なものは暗赤色調を呈する。

層がみられるのみである。後述する奇形性の血管では動脈か静脈かの判断が困難な例も多く、EVG染色を施行して動脈の性格か、静脈の性格か、あるいはそのどちらでもないか判定する。

HE染色や特殊染色に対し、免疫染色では特定の蛋白質のみを描出する。目的蛋白質に特異的に結合する抗体を組織に加え、加えた抗体の局在を調べる。HE染色や特殊染色で見分けのつかなかった毛細血管とリンパ管も、各々に特徴的な蛋白質(毛細血管の場合はCD31やCD34、リンパ管の場合はpodoplanin)を免疫染色で描出すれば判別可能となる。免疫染色は病理診断における強力なツールで、一見同じようにみえる紡錘形の細胞も、平滑筋の性格をもつか、血管の性格をもつか、神経の性格をもつか、などを見分けることができる。血管腫や血管肉腫は軟部腫瘍に含まれるが、軟部腫瘍の診断をHE染色のみで行うことは不可能で、様々な抗体を用いた免疫染色を組み合わせることで病理診断している。免疫染色を利用すれば細胞の増殖状態もわかり、腫瘍の悪性度の目安として用いることもできる。

顕微鏡による病理診断の実際-病変の検討方法

脈管の腫瘍性増殖も、奇形的な脈管が拡張した状態も、血管やリンパ管が「目立つ」という意味では同じである。ISSVA分類提唱前は、この血管やリンパ管が「目立つ」状態を一括して「angioma」、つまり「hemangioma(血管腫)」あるいは「lymphangioma(リンパ管腫)」と呼んだ。ところが、従来「血管腫、リンパ管腫」とされてきた病態の中には、臨床的に腫瘍というには違和感のある病態が存在している。これらの病態を「腫瘍」ではなく「血管奇形」として扱うことを提唱したのがISSVA分類である¹⁾。要するにISSVA分類は、血管やリンパ管が「目立つ」病変を、構成する細胞の増殖の有無により「angioma(血管腫、リンパ管腫)」と「malformation(奇形)」に大きく分けたものである。

2002年に改訂された骨軟部腫瘍のWHO分類²⁾では、「良性の血管病変が、奇形であるのか真の腫瘍であるのか、反応性の病変であるのかについて決定することは、しばしば困難である」と記載されている。病理診断の世界でもISSVA分類が完全

に浸透しているわけではなく、2013年に改訂されたWHO分類³⁾でもISSVA分類では奇形と分類される病変を「angioma」として記載している。

顕微鏡を用いて病理診断を行う場合、まず、標本全体を弱拡大で観察し、血管やリンパ管を構成する細胞そのものが増殖しているのか、血管やリンパ管の構造に異常があるのかを判定する。内皮細胞の腫大、核小体顕在化を伴い、明らかに細胞数自体が増加している場合には、増殖性の病変と判断する。細かく見て行けば迷うこともあるが、全体を弱拡大で俯瞰し、細胞が「増えている」という印象があれば、たいていは腫瘍である。次に、増殖や奇形を呈している細胞の性質を免疫染色や特殊染色で検討し、年齢、性別、いつから存在する病変であるか、さらに肉眼所見や画像所見の情報を加味し、病理診断を決定する。

血管奇形の病理診断

血管奇形は、構造異常を呈する脈管が動脈、静脈、毛細血管、リンパ管のいずれの性状をもつかで、動脈奇形(Arterial malformation, AM)、静脈奇形(Venous malformation, VM)、毛細血管奇形(Capillary malformation, CM)、リンパ管奇形(Lymphatic malformation, LM)に分類される。複数の成分が混在する病変も多く、その場合は存在する成分を列挙する。例えば、毛細血管静脈奇形(Capillary-venous malformation, CVM)やリンパ管静脈奇形(Lymphatic-venous malformation, LVM)などである。動脈奇形は単独で存在することはほとんどなく、動脈と静脈の中間的な血管をもち、動静脈奇形(Arterio-venous malformation, AVM)の形態を呈する(Fig.4)。

最も多い血管奇形はVMである。VMでは結合組織中にいびつに拡張した血管がみられる(Fig.5)。その壁には薄い弾性線維や平滑筋層が存在し、EVG染色や平滑筋マーカーであるSmooth muscle actinに対する免疫染色で診断できる。拡張血管の中に血栓が形成され、石灰化(画像所見でみられる静脈石)を伴うことが多い。

CMはVMと比較して拡張した血管の形状に張りがあり、円形に近い。場合によってはCMの血管周囲に厚い壁が認められ、動脈成分と鑑別が困難なこともあるが、EVG染色により弾性線維を

染色することで判別できる。LMがCM, VMに混在することもある。この場合、CMやVMの内皮細胞とLMの内皮細胞をHE染色のみで判別することは困難である。免疫染色による内皮細胞の染色は重要で、HE染色で単にVMと考えていた病変にpodoplaninに対する免疫染色を行うと、実はリンパ管静脈奇形 (Lymphatic-venous malformation, LVM) であった症例も多い。

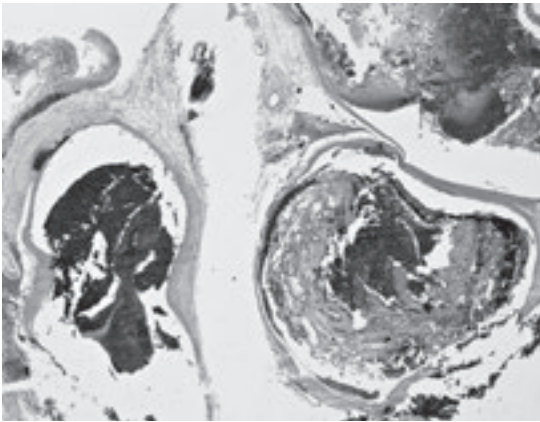


Fig.4 AVMの組織像(HE染色). 比較的厚い壁をもつ血管成分が増加する。ただし、EVG染色を行っても、血管壁には内弾性板と外弾性板がみられず、動脈でも静脈でもない中間的な性格をもつ。20倍。

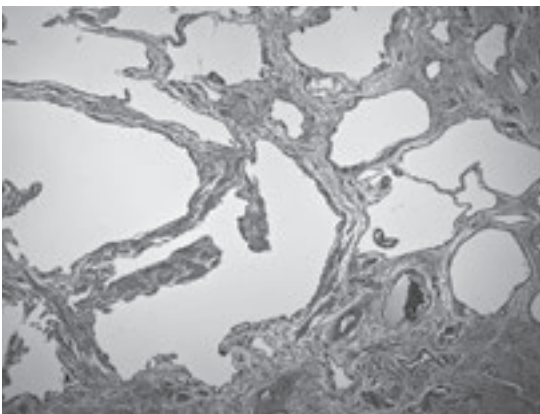


Fig.5 静脈奇形の組織像(HE染色). 不規則に拡張した血管が目立つ。40倍。

血管腫の病理診断

幼少時に存在する血管腫として、乳児血管腫、先天性血管腫などがある。乳児血管腫は生下時には存在しないが、生後増大をはじめ、やがて消退する。増大する時期には内皮細胞や周皮細胞(内皮細胞の周囲に存在する細胞)の著明な増生が前面に立ち、血管腔はわずかにスリット状にみられる程度である。消退が始まれば、丸く開いた血管腔が目立つようになり(Fig.6)、やがて内皮細胞や周皮細胞はアポトーシスに陥って、最終的には肥厚した基底膜のみがみられるようになり、最終的には病変部の大半が脂肪に置換される。乳児血管腫の大きな特徴は、増大する時期から消退する時期までいずれの時期においても、グルコースのトランスポーターの一種であるGLUT-1の免疫染色で、内皮細胞が陽性を示すことである⁴⁾。他の血管腫や血管奇形では内皮細胞はGLUT-1陰性であることより、決定的な鑑別方法として用いられる。

乳児血管腫が生下時には存在しないのに対し、先天性血管腫は生下時から存在する。その後、病変が縮小するものをRapidly involuting congenital hemangioma (RICH)、縮小しないものをNon-involuting congenital hemangioma (NICH)と呼ぶ。2014年に改訂されたISSVA分類では、RICHとNICHの中間的な性格をもつ疾患としてPartially involuting congenital hemangiomaが新たに加えられた。RICH、NICH、その中間的な性格をもつ

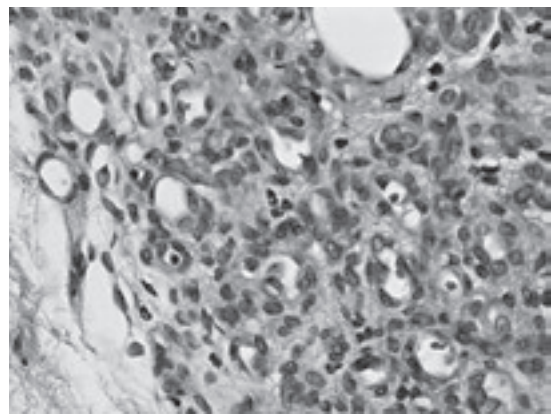


Fig.6 乳児血管腫で退縮の始まった時期の組織像(HE染色). 血管内腔が確認される。増殖期の乳児血管腫では、血管内腔はほとんど確認されない。400倍。

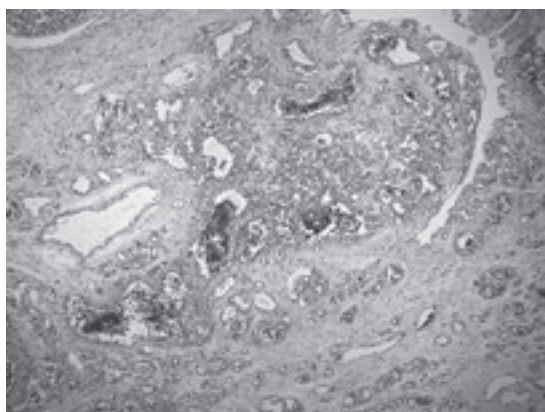


Fig.7 先天性血管腫の組織像 (HE 染色). 拡張した静脈性血管の周囲に内皮細胞や周皮細胞が増殖する. 40倍.

先天性血管腫を病理組織学的に鑑別することは困難である. 先天性血管腫では, 拡張した静脈性血管の周囲に内皮細胞や周皮細胞が増殖して小葉構造をとる. この小葉の周囲には線維成分が多く存在する傾向にある (Fig.7) が, 乳児血管腫でも同様の組織像をとることがある. 上述のように GLUT-1 の免疫染色が診断の決め手となる.

おわりに

これまで血管腫と呼称されていた病変が, ISSVA 分類の確立により, 内皮細胞の性状から血管奇形と血管腫に分類されるようになった. 両者は治療方法や経過も異なり, 鑑別することは重要である.

●文献

- 1) Enjolras O : Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. J Dermatol 1997 ; 24 : 701-710.
- 2) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. eds, IARC Press, 2002.
- 3) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom P, Mertens F. eds, IARC Press, 2013.
- 4) North PE, Waner M, Mizeracki A, et al : GLUT1 : A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol, 2000 ; 31 : 11-22.