
総 説

肝臓の奇異なる腫瘍“血管筋脂肪腫”： 病理組織学的分類と増生パターンについて

奈良県立医科大学病理診断学講座

野々村 昭 孝

A VERY STRANGE PRIMARY HEPATIC TUMOR “ANGIOMYOLIPOMA”: ITS HISTOLOGIC CLASSIFICATION AND GROWTH PATTERNS

AKITAKA NONOMURA

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

Received December 8, 2003

Abstract : Primary hepatic angiomyolipoma (AML), 39 tumors found in 31 patients, were analyzed pathologically. Tumors were found mainly in females (70%) without chronic liver diseases (87%). Association with tuberous sclerosis was found in only one case. Depending on the amount of tumor elements; blood vessels, so-called smooth muscle (SMC), and fat cells, the tumors were classified into 4 types : mixed (conventional), myomatous, angiomatous, and lipomatous type. Mixed type tumors represented mixed growth pattern, angiomatous type angiomatous pattern, and lipomatous type lipomatous pattern. In myomatous type tumor, a variety of cell types and growth patterns were found. Histologically, four types of SMC were found: spindle-shaped, epithelioid, intermediate, and pleomorphic cells. In epithelioid type SMC, clear cell and rhabdoid cells other than epithelioid cell, not otherwise specified, were occasionally seen. Also, a variety of growth patterns, including fascicular, nodular, solid, alveolar, trabecular, peliosis-like, and pleomorphic patterns, were found. Atypical cell features were occasionally found in AML. Furthermore, invasive growth patterns into the surrounding hepatic parenchyma and/or into the portal triads were found in 60% of cases. However, distant metastasis was not found in all present cases so far, together with only one reported case of hepatic AML with distant metastases in the literature, indicating that invasive growth patterns found in AML do not simply indicate the sign of malignancy, and further study is needed to clarify them. Other histologic features that are frequently found in hepatic AML were extramedullary hematopoiesis, aggregates of foamy histiocytes, lymphocytic infiltration, hemorrhage and/or necrosis. Immunohistochemically, positive staining for HMB45 and melan A was found in all cases, and these reactions were considered to be specific for AML in the hepatic tumors. In conclusion, whenever pathologists encounter a strange hepatic tumor without chronic hepatic disease, they must try to stain immunohistochemically for HMB45 and melan A to establish a diagnosis of AML.

Key words : epithelioid smooth muscle cells, pleomorphic growth, HMB45

はじめに

肝臓原発の血管筋脂肪腫は大変にまれな腫瘍性病変で、これまでに世界で約 200 例の報告がみられるにすぎない¹⁻³⁾。ごく最近になって、他の臓器に転移を認めた悪性例の報告が 1 例あるが⁴⁾、1999 年までの報告例のすべては良性である。肝臓の血管筋脂肪腫は、その画像及び病理所見がきわめて多彩で、臨床及び病理学的にしばしば他の良性あるいは悪性腫瘍と誤診されることがきわめて多い腫瘍である。実際に臨床的に悪性腫瘍と診断され、処置された症例がいかに多いか Goodman と Ishak らは報告している⁵⁾。このように肝臓の血管筋脂肪腫は、臨床診断および病理診断に大変難渋する肝臓の腫瘍性病変でありながら、これまでその詳細な病理学的検討はほとんどなされていない。そこで、肝臓原発の血管筋脂肪腫について全国から症例を収集し、臨床病理学的、病理組織学的に詳細に検討して、その病理組織学的 spectrum を明らかにするとともに、病理組織診断のてがかりになる病理組織所見の分類を試みた。これまでに全国から収集した肝臓の血管筋脂肪腫は約 40 例に及ぶが、ここでは生検症例を除外して、腫瘍の剖面全体を観察することが可能であった外科手術症例や剖検例症例のみを抽出して、31 例、39 個の肝臓原発の血管筋脂肪腫について詳細に病理学的に検討した結果を報告する。

対象と方法

対象は自験例 5 例 6 腫瘍と全国の他施設より収集した 26 例 33 腫瘍の合計 31 例 39 腫瘍である。29 例は手術例で 2 つの腫瘍を認めた 1 例を含む 30 腫瘍、残りの 2 例は剖検材料で、1 例の 1 腫瘍と他の 1 例は結節性硬化症

(TS)を合併して多発性の腫瘍を認めたが、その中の 8 腫瘍のみについて、臨床病理学的、病理組織学的、免疫組織化学的に検討した。通常の HE 染色標本の他に EVG 染色、アザン・マロリー染色、PAS 染色、鍍銀染色などを行い、免疫組織学化学的検討は、先に報告した方法で行った⁶⁾。免疫組織化学的染色で用いた抗体は、表 1 に示す通りである。

結 果

1. 臨床病理学的所見

肝臓原発血管筋脂肪腫 31 例の臨床病理学的所見の検討結果を表 2 に示した。男性が 9 例、女性 22 例で、女性が 71% を占めていた。症例全体の平均年齢は 55 歳で、29 歳から 86 歳の広い年齢範囲に分布し、男性の平均年齢は 59 歳、女性のそれは 54 歳で、男性の平均年齢がやや高い傾向を示した。腫瘍の発見動機は、19 例 (61%) が無症状であり、健康診断などで偶然発見されていた。症状のある例は 35% で、そのうちの 64% には右季肋部痛などの腹痛を認めた。合併疾患としては、4 例に慢性肝炎や肝硬変を認め、1 例には結節性硬化症の合併があったが、肝臓原発の血管筋脂肪腫のほとんどの症例は慢性肝炎や肝硬変のない正常な肝臓に発生し、結節性硬化症の合併はまれだった。腫瘍サイズは 0.2cm から 15cm、平均は 4.3cm であった。結節性硬化症を合併し、多発性肝腫瘍をみた 1 例を除いた 31 腫瘍の局在は、右葉が 21 腫瘍、左葉が 8 腫瘍、方形葉が 2 腫瘍であった。

画像所見の得られた症例についてその画像所見をまとめたものが表 3 である。超音波所見では、多くが hyperechoic な mass として観察され、中には hypo や isoechoic な症例が少数みられた。CT 所見では、plain

Table 1. Antibodies used in immunohistochemical staining

Antibodies	Sources	Dilution
HMB45	DAKO	× 50
Melan A	DAKO	× 50
S-100	Nichirei	× 75
α -smooth muscle actin	DAKO	× 50
muscle actin (HHF35)	DAKO	× 50
vimentin	DAKO	× 50
desmin	DAKO	× 50
chromogranin	DAKO	× 50
CD34	DAKO	× 25
Myoglobin	DAKO	× 50

Table 2. Clinico-pathological findings of 31 cases of hepatic angiomyolipoma

1. Gender:	
Male	9 cases
Female	22 cases
2. Mean age: 55.1 years (range 29 ~ 86)	
Male mean age:	58.6 years (range 38 ~ 79)
Female mean age:	53.7 years (range 29 ~ 86)
3. Opportunity of tumor detection	
19 cases → asymptomatic and incidentally found during annual health check up	
11 cases → symptomatic	
abdominal pain (right hypochondralgia, etc)	7cases
general malaise	2cases
anorexia	1case
dyspnea	1case
1 case → abnormal liver function test	

Table 3. Image findings of hepatic angiomyolipoma

1. US findings			
Hyperechoic	15		
Hypoechoic	3		
Isoechoic	1		
2. CT findings			
Non-contrast-enhanced		Contrast-enhanced	
Lowdense	16	Enhanced	11
Iso- to lowdense	1	Not-enhanced	2
Isodense	2		
3. MRI findings			
T1-weighted image		T2-weighted image	
Hyperintense	4	Hyperintense	13
Hypointense	7	Iso- to slightly hyperintense	1

CTで多くの例はlow-denseで、少数例はIsoあるいはisoからlow-denseであった。造影CTではほとんどの例が造影されているが、造影されない症例も見られた。

MR I所見では、T1強調像ではhyper-intenseな例やhypo-intenseの例があり、一定しなかったが、T2強調像では多くの例がhyper-intenseであった。このように肝臓血管筋脂肪腫の画像所見は症例により様々であった。

術前あるいは生前の臨床診断を表4に示した。多くの症例は術前に肝細胞癌と診断されており、血管筋脂肪腫と診断されていたのはわずかに2例にすぎなかった。

その他、血管腫、肝細胞腺腫、胆管癌、転移性肝癌、悪性腫瘍NOSなどと診断されていた。

2. 病理組織学的所見

血管筋脂肪腫は周囲との境界は明瞭であるが、一般に

被膜はない。今回の39腫瘍の中には、一部に被膜様の線維組織の形成が見られた症例はあったが、全周性に明瞭な被膜を有す症例はなかった。肉眼的な色調は脂肪の多いものは黄色、いわゆる平滑筋成分の多い症例は灰白色、血液(血管)の多いものは暗赤色であり、その他に出血などがあって、種々の色調が斑状に混在してみられた。プロトタイプである混合型の血管筋脂肪腫では灰白色と黄色の部位が混在して見られるのが特徴である。肝臓の血管筋脂肪腫の組織型と増生パターンを表5に示した。血管筋脂肪腫は血管、脂肪といゆる平滑筋細胞の3つの細胞成分より構成される腫瘍性病変であるが、それらの割合は症例や同一腫瘍内でも部位により様々であった。それらの割合から、基本的には4つの組織型に分類された。まず、血管、平滑筋と脂肪成分のどれもが

優性ではなくて、それらの成分が弱拡大で容易に検出できる程度(それぞれの成分が腫瘍の20%以上ある)に混在している混合(通常)型がある。これは血管筋脂肪腫のprototypeである。ついで血管成分が優性(腫瘍の80%以上を占める)な血管腫型、脂肪細胞成分が優勢な脂肪腫型、それにいわゆる平滑筋成分が優勢な筋腫型の合計4つの型に分類できた。それぞれの型は特徴的な増生パターンを示していた(表5)。すなわち、混合型は血管、平滑筋、脂肪成分が混在する混合性増生を示し、血管腫型は血管腫様増生、脂肪腫型は脂肪腫に類似した脂肪腫様増生パターンを示した。一方、平滑筋腫型には様々な細胞型と増生パターンが観察された(表6)。その詳細は以下で述べるが、いわゆる平滑筋細胞成分の形態と増生パターンに多様性があることがこの病変の1つの大きな特徴であるとともに、この病変の病理診断を困難にしている原因でもあった。これまでに経験した症例の中には、腫瘍全体として血管腫型に分類される症例はないが、混合型や筋腫型などの症例で一部に血管腫型の像を呈するような症例を経験しているので、おそらく血管腫型の例も存在するものと思っている。

混合型の組織像を図1に示す。混合型は、3成分が比較的均等に混在して見られる症例(混在増生)(図1a)と、脂肪成分と平滑筋成分がモザイク様(モザイク状増生)あるいは地図状(地図状増生)に血管をともなって見られる例があり(図1b)、ともに3成分が混合して増生し、容易に血管筋脂肪腫と診断できる像を呈していた。肝臓の血管筋脂肪腫では後者の増生パターンを示す例が多かった。しばしば平滑筋細胞成分に異形が見られる場合があり、この場合には脱分化型の脂肪肉腫に類似する組織所見を呈し(図1c)、病理診断に際しては注意が必要である。脂肪腫型は、ほとんど成熟した脂肪細胞で構成される脂肪腫様の増生を示す腫瘍で、わずかに血管の周りや脂肪細胞の間いわゆる平滑筋細胞が見られるのみである(図2)。血管筋脂肪腫で見られる血管の特徴としては、これまでの報告では壁が不規則に硝子様に肥厚した比較的太い血管の存在が特徴とされている(図3a)。組織像ではそれら血管は目立つが、実際には壁の不明瞭な毛細血管あるいは細血管が血洞を形成して増生している場合のほうが多い(図3b)。前述のごとく、これまで純粋な血管腫型の経験はないが、他の混合型や筋腫型で

Table 4. Preoperative or antemortem diagnosis of hepatic angiomyolipoma

Hepatocellular carcinoma	18cases
Hemangioma	4cases
Hepatocellular adenoma	2cases
Angiomyolipoma	2cases
Cholangiocarcinoma	1case
Metastatic carcinoma	1case
Malignant tumor, NOS	1case

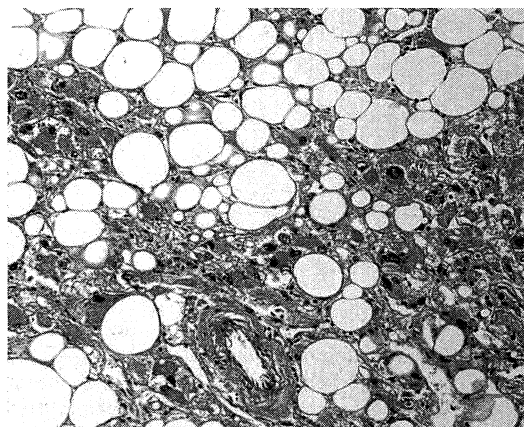
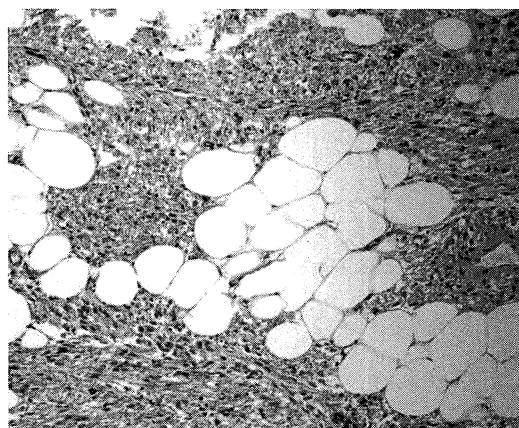
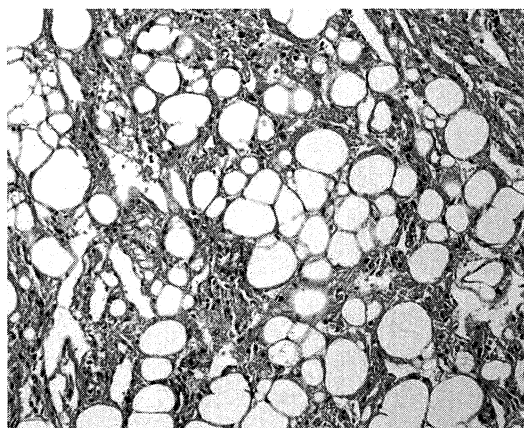
Table 5. Histologic types and growth patterns of hepatic angiomyolipoma

1. 組織型, histologic types
 - ・混合(通常)型, mixed (conventional) type
 - ・血管腫型, angiomatous type
 - ・脂肪腫型, lipomatous type
 - ・筋腫型, myomatous type
2. 増生パターン, growth patterns
 - ・混合増生, mixed growth pattern
 - 混在増生, with intermingle growth
 - モザイクあるいは地図状増生, with mosaic growth or geographic growth
 - ・血管腫様増生, angiomatous growth pattern
 - 大血管型, with large vessels
 - 毛細血管拡張型, with dilated capillaries
 - ・脂肪腫様増生, lipomatous growth pattern
 - ・筋腫様増生, myomatous growth pattern

Table 6. Cell types and growth patterns of myomatous type hepatic angiomyolipoma

1. 細胞型, Cell types
 - ・紡錘形細胞, spindle-shaped cell
 - ・中間細胞, intermediate cell
 - ・類上皮細胞, epithelioid cell
 - 類上皮細胞, epithelioid cell, not otherwise specified
 - 淡明細胞, clear cell
 - ラブドイド細胞あるいは好酸性細胞, rhabdoid or oncocytoïd cell
 - ・多形細胞, pleomorphic cell

2. 増生パターン, growth patterns
 - ・束状増生, fascicular growth pattern
 - ・結節状増生あるいは渦巻き状増生, nodular growth pattern or whorl growth pattern
 - ・シート状増生, sheet growth pattern
 - ・胞巣状増生, alveolar growth pattern
 - ・充実性増生, solid growth pattern
 - ・索状増生, trabecular growth pattern
 - ・ペリオオシス様増生, peliosis-like growth pattern
 - ・多形性増生, pleomorphic growth pattern



a	b
c	

Fig. 1. Microscopic appearances of the mixed type angiomyolipoma. Two types of growth patterns are found in this type; intermingled growth pattern (a) and mosaic or geographic growth pattern (b). When atypical cells are found within the tumor, histologic features resemble to that of dedifferentiated liposarcoma (c). H & E stain, $\times 200$ (all).

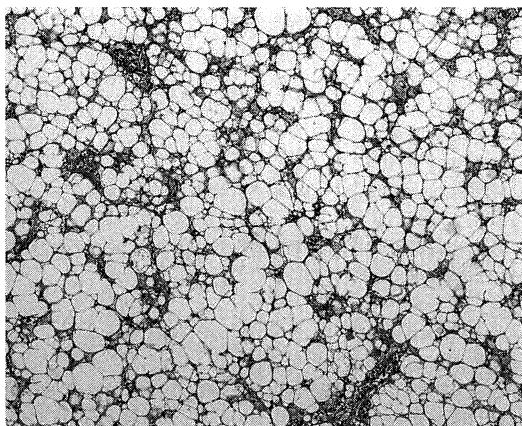
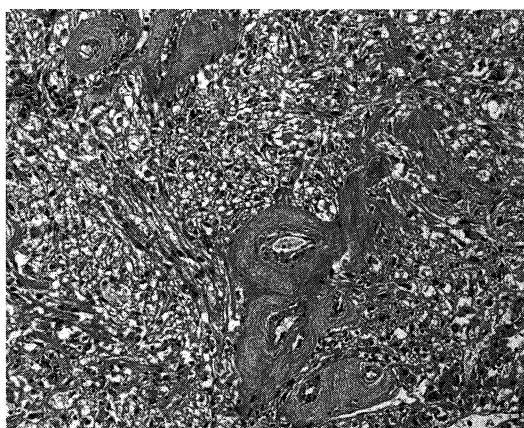
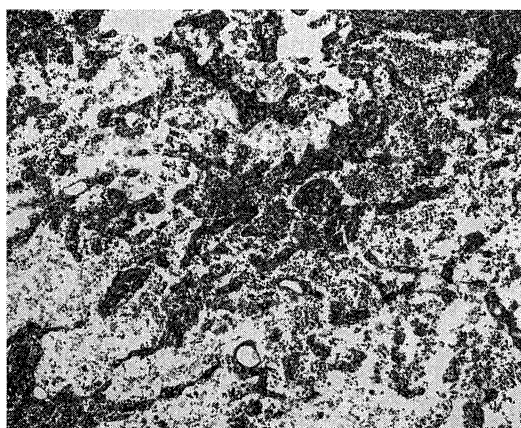


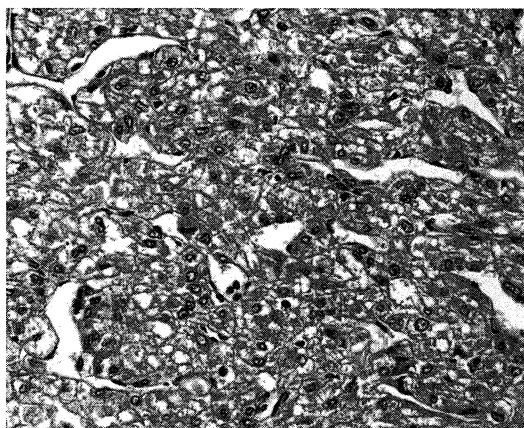
Fig. 2. Histologic feature of the lipomatous type hepatic angiomyolipoma, giving histologic features mimicking true lipoma. H & E stain, $\times 100$.



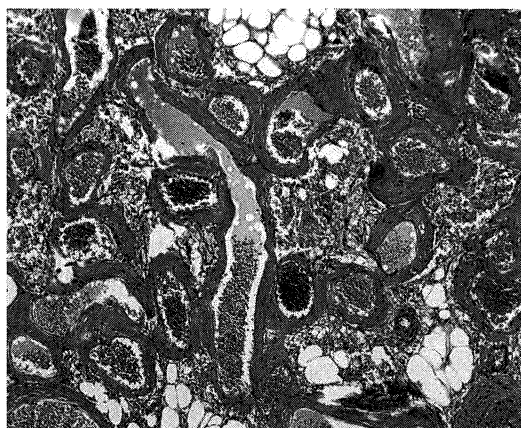
a



a



b



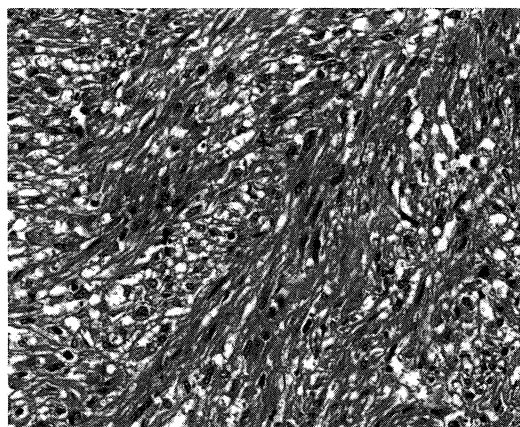
b

Fig. 3. Blood vessels seen in the hepatic angiomyolipoma. Two types of blood vessels are seen, one is a blood vessel composed of thickened, hyalinized vascular wall (a), the other is that of thin-walled capillary forming sinusoids (b). H & E stain; $\times 200$ (a), and $\times 400$ (b).

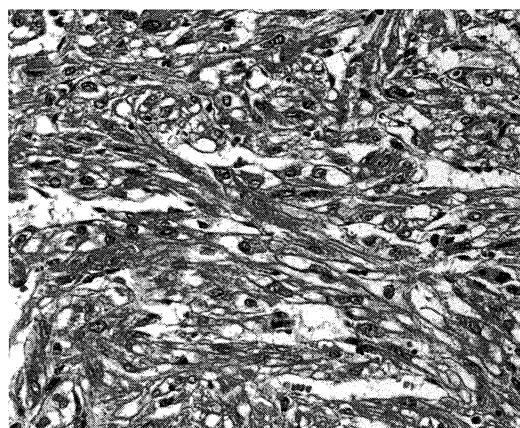
Fig. 4. Histologic features of the angiomatous hepatic angiomyolipoma. Two types of growth patterns are seen, and the one is composed of thin-walled dilated capillaries forming sinusoids with little intervening cellular elements (a), other is composed of large thick-walled vessels (b). H & E stain, $\times 100$ (both).

一部で血管腫様の増生を示す、いわゆる限局性に血管腫型の組織像を呈した例を経験している。それらでは、前記の2つのタイプの血管の増生が見られた。すなわち、壁の薄い毛細血管が内腔を拡張して血洞を形成して血管腫様に増生する場合(図4a)と、種々の程度に硝子様に壁が肥厚した大型の血管が密に増生する場合である(図4b)。一方、平滑筋腫型の腫瘍は組織学的にきわめて多様であり、肝臓の血管筋脂肪腫の大きな特徴の1つであるとともに、これが原因で腫瘍の病理診断に難渋したり、画像所見などに多様性があるものと思われた。この平滑筋腫型の細胞像や増生パターンについては以下で少し詳細にのべる。平滑筋細胞の細胞型および増生パターンを表6に示した。いわゆる平滑筋細胞で見られる細胞の中で紡錘形細胞は、平滑筋細胞に類似した紡錘形の細胞(図5a)と胞体が豊富で(plump)でやや中間細胞に近い細胞がある(図5b)。血管筋脂肪腫では、普通の平滑筋様の形態を呈する紡錘形細胞よりも、後者の胞体がplumpな細胞の出現が特徴である。類上皮型細胞は胞体が豊富で多角形の上皮様細胞で(図6a)、この細胞は血管筋脂肪腫に最もよく見られる細胞である。紡錘形細胞と類上皮型の中間の形態を呈する細胞が中間細胞である(図6b)。類上皮型細胞は正染色あるいは多少好酸性で時に多少顆粒状の胞体を呈するのが普通であるが、時には胞体が淡明な淡明細胞(図6c)やより強く好酸性の胞体を有す rhabroid 細胞あるいは好酸性細胞(図6d)も観察される。また、大型の核や多核の細胞、奇怪な形をした大型核をもつ多形性細胞もしばしば観察された(図7)。これら多形性のある細胞の増生が主な場合は種々の pleomorphic sarcoma との鑑別が問題となる組織像と呈し(図7a-c)、また紡錘形細胞の中にこれら細胞が見られる場合は pleomorphic leiomyosarcoma との鑑別を要するような組織像を呈した(図7d)。

これらいわゆる平滑筋細胞は種々の増生パターンを示した。まず、紡錘形細胞に最もよく見られる増生パターンは束状の増生パターンである(図8a)。また、基本的には束状パターンに類似する増生パターンであるが、中間型細胞で見られる増生像として、束状というよりも結節状あるいは渦巻き状の増生パターンが観察された(図8b)。一方、紡錘形細胞以外の細胞には特別な構造を示すことなくシート状(図8c)に腫瘍細胞が増生する像が見られたり、また時には、間質成分により囲まれた細胞集簇を示して胞巣状に増生する像(図8d)や細胞集塊が充実性の胞巣を形成して増生したりしていた(図9a)。時には、血洞を伴って類上皮細胞が索状に増生し(図9b)、肝細胞癌に類似した増生パターンを呈することもあった。



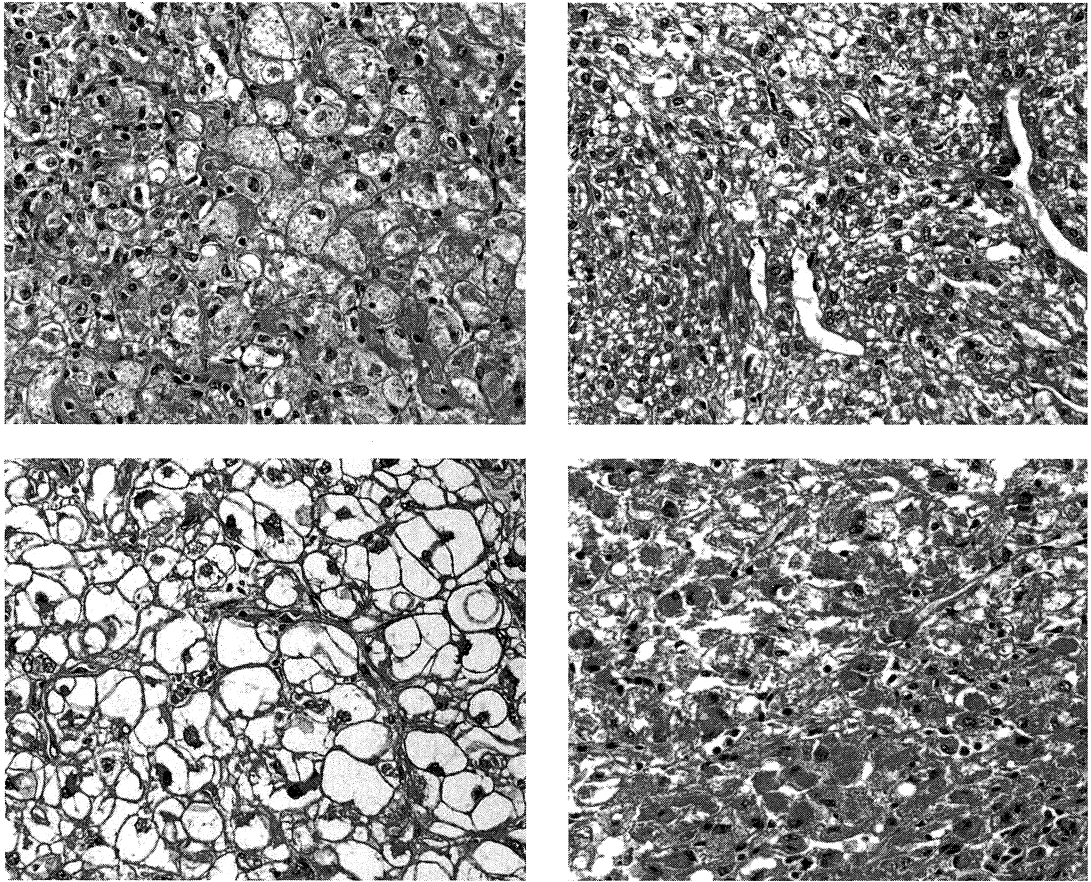
a



b

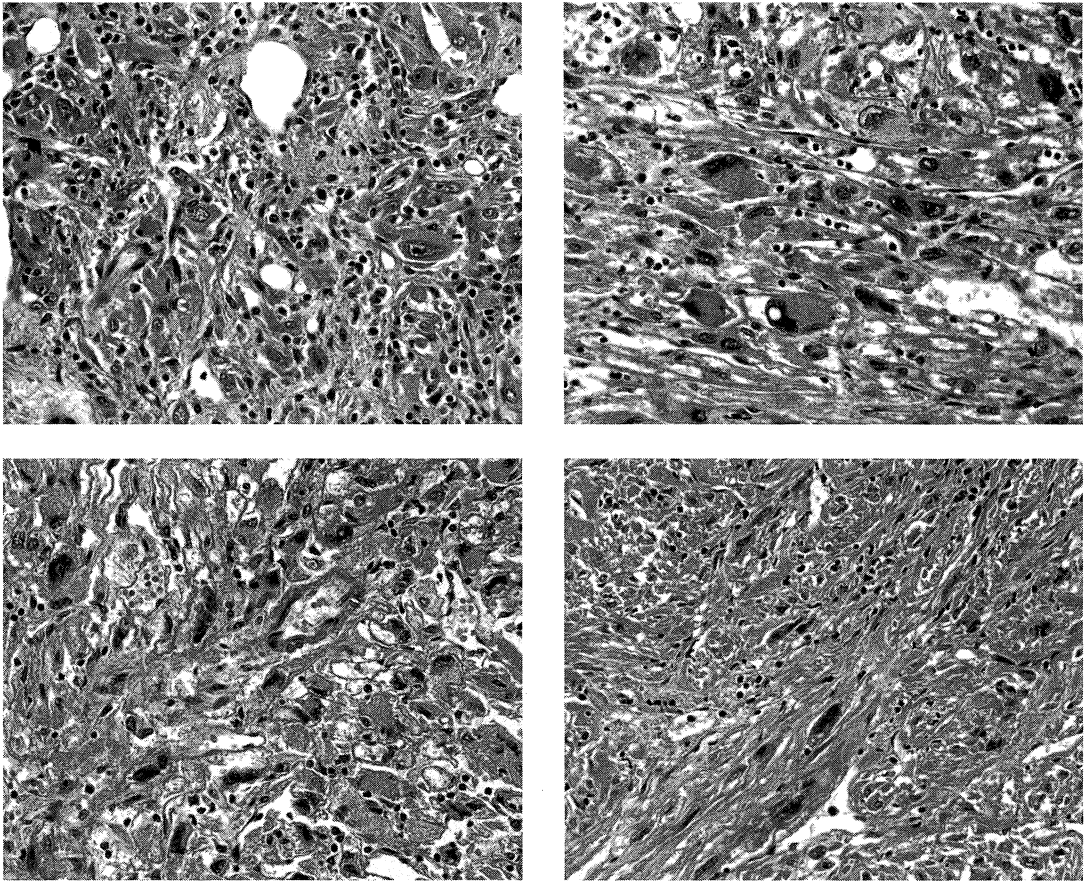
Fig. 5. Histologic features of spindle-shaped smooth muscle cells. Spindle cells mimicking common smooth muscle cells (a) and rather plump spindle cells (b) are seen in the hepatic angiomyolipoma, but the latter is more often seen in the hepatic angiomyolipoma. H & E stain, $\times 400$ (both).

変わった増生パターンとしては、シート状増生の中に出血を伴って肝臓のペリオシスに類似する増生パターン(図9c)があった。また、悪性腫瘍と誤診される危険のある像として、前述のように多核や多形で異型のある核をもつ多形性細胞が特別な構造を作ることなく増生する多形性肉腫様増生像(図7a-c)や、紡錘形細胞の増生の中にこれら異型細胞の増生を伴う多形性紡錘形細胞肉腫様の増生パターン(図7d)も見られた。このように、肝臓の血管筋脂肪腫では、いわゆる平滑筋細胞成分に多形性や種々の程度に細胞異型をみることも特記しておく必要はない。今回の検討では全ての腫瘍で多少の細胞異



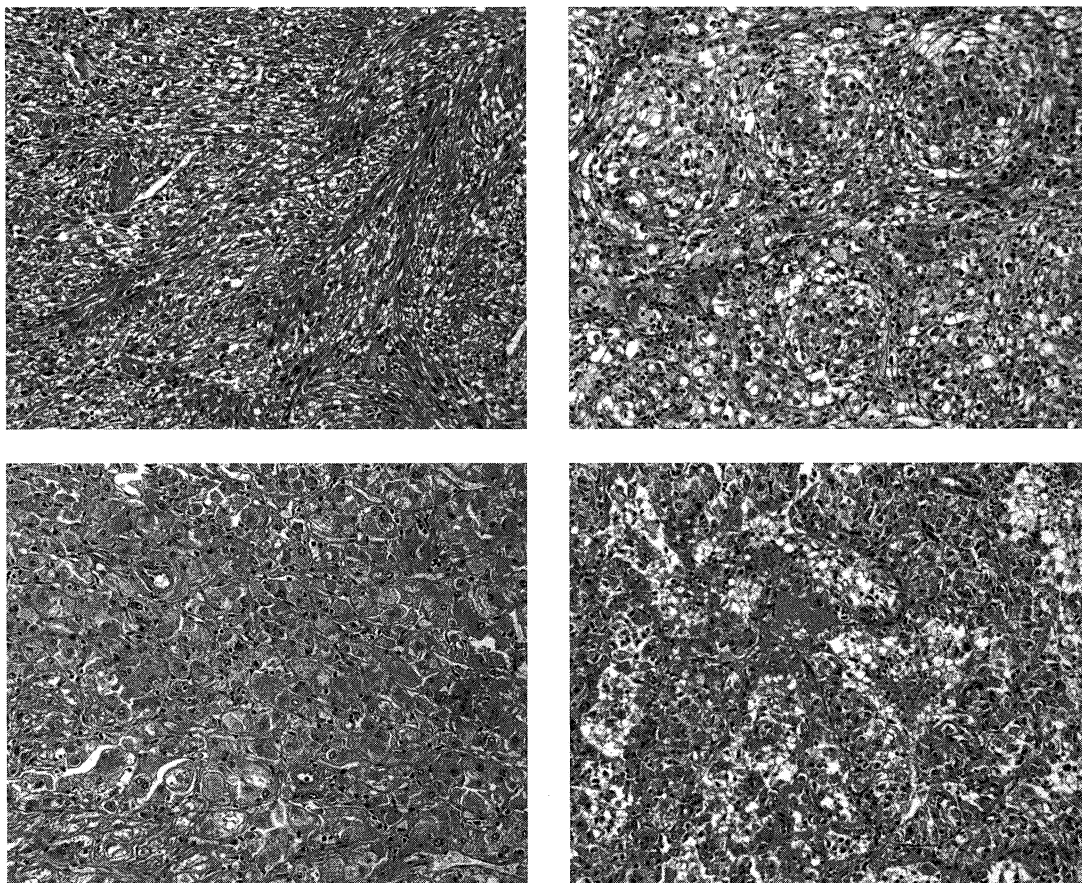
a	b
c	d

Fig. 6. Histologic features of the smooth muscle cells seen in the hepatic angiomyolipoma; epithelioid cell, not otherwise specified (a), intermediate cells (b), clear cell (c), and rhabdoid or oncocytoioid cell (d). H & E stain $\times 400$ (all).



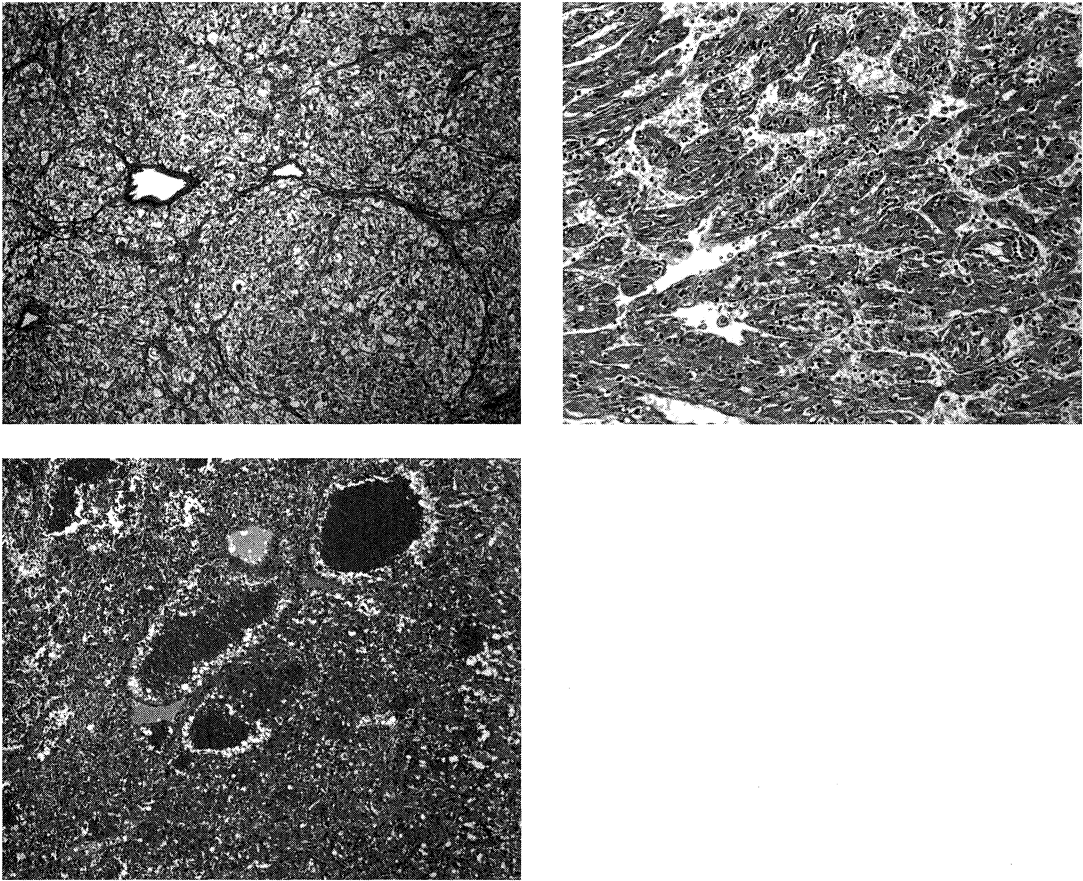
a	b
c	d

Fig. 7. Pleomorphic smooth muscle cells seen in the hepatic angiomyolipoma. Large epithelioid cells with large, bizarre nuclei (a, b) or multinucleation (c), and bizarre large spindle cells (d) give much problems in differentiation from malignant neoplasms. H & E stain, × 400 (all).



a	b
c	d

Fig. 8. Growth patterns of smooth muscle cells seen in hepatic angiomyolipoma; fascicular growth pattern of spindle-shaped cells (a), nodular or whorl growth pattern of intermediate cells (b), sheet (c) and alveolar growth pattern of epithelioid cells (d). H & E stain, $\times 200$ (all).



a	b
c	

Fig. 9. Growth patterns of epithelioid smooth muscle cells seen in hepatic angiomyolipoma; solid (a), trabecular (b), and peliosis-like pattern (c). H & E stain, $\times 200$ (all).

Table 7. Summary of histologic findings of 39 hepatic angiomyolipomas

1. 組織型、histologic type		
混合(通常)型、mixed (conventional) type		5 tumors
脂肪腫型、lipomatous type		2 tumors
筋腫型、myomatous type		32 tumors
2. 細胞異型、cellular atypia		
軽度、mild degree		18 tumors
中等度、moderate degree		14 tumors
高度、severe degree		7 tumors
3. その他の組織所見、other histologic findings		
髄外造血、extramedullary hematopoiesis		24 tumors (62%)
組織球の集簇、aggregation of foamy histiocytes		13 tumors (33%)
壊死、tumor necrosis		13 tumors (33%)
出血、tumor hemorrhage		21 tumors (54%)
炎症細胞(リンパ球)浸潤、inflammatory cell (lymphocytic) infiltration		39 tumors (100%)
浸潤増生、peripheral invasive growth		24 tumors (62%)

a	b
c	d

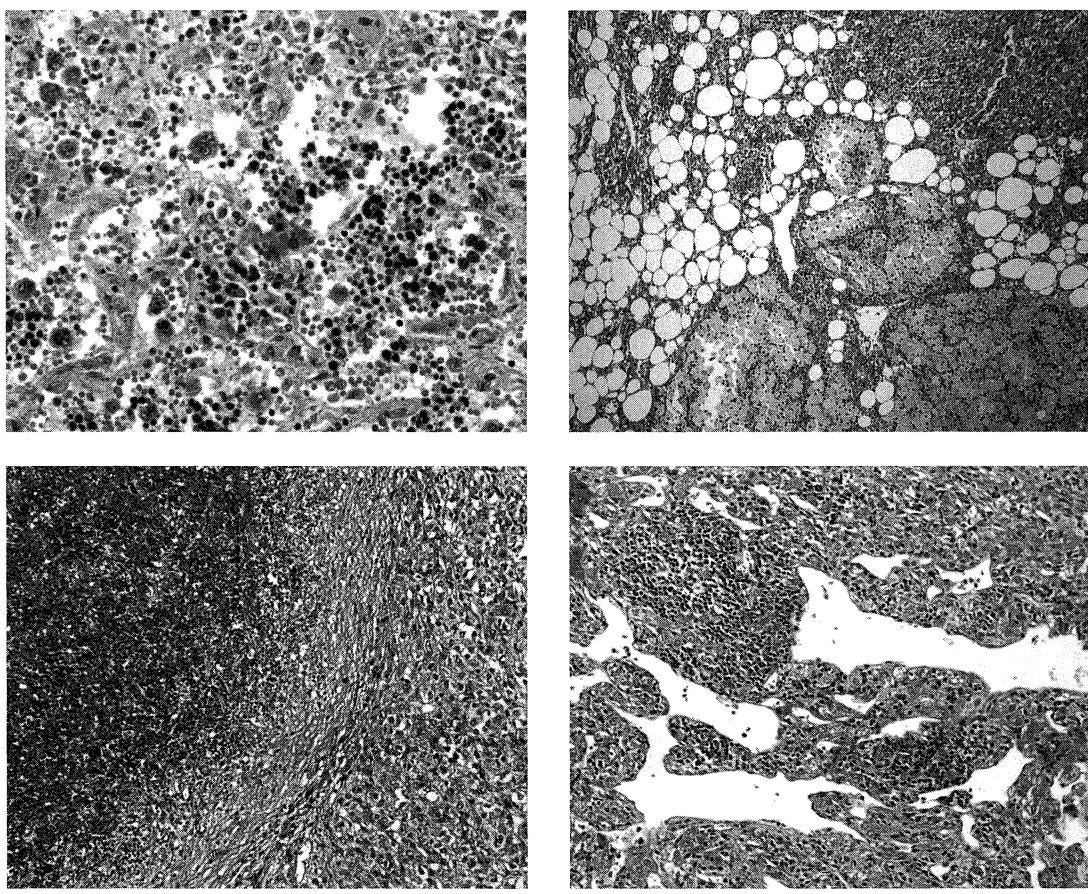


Fig. 10. Other histologic features frequently seen in hepatic angiomyolipoma; extramedullary hematopoiesis (a), aggregation of foamy histiocytes (b), necrosis and/or hemorrhage (c), and lymphocytic infiltration (d). H & E stain, × 400 (a), × 100 (b), and × 200 (c and d).

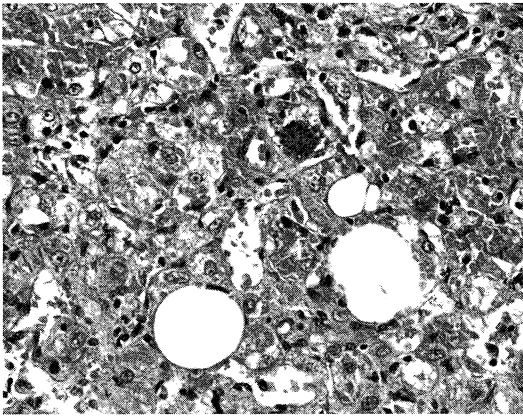
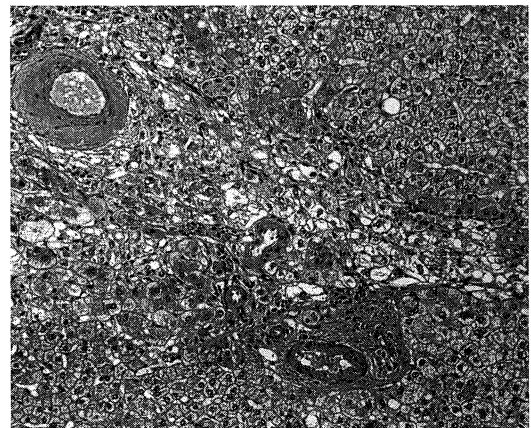
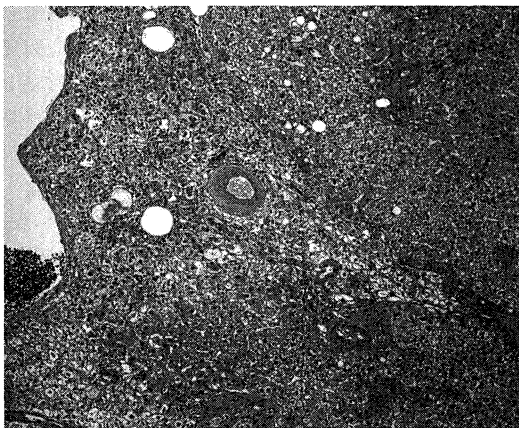
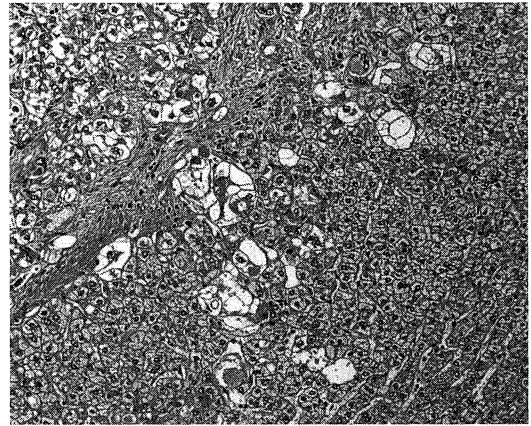
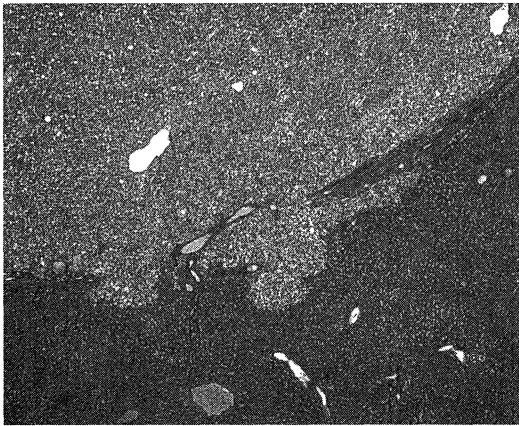


Fig. 11. Fine, dark brown melanin pigments seen within epithelioid cells. H & E stain, $\times 400$.

型があり、腫瘍のどこかに軽度の異型を見る腫瘍が18腫瘍、中等度の異型をみる腫瘍が14腫瘍、高度の異型をみる腫瘍が7腫瘍であった。このように腫瘍細胞に異型が見られることが、この腫瘍がしばしば悪性腫瘍と誤診される原因と考えられた。しかし、核分裂像を認めることはなく、むしろ血管筋脂肪腫における細胞異型は退行性異型と思われた。このように、血管筋脂肪腫のいわゆる平滑筋成分の細胞形態とその増生パターンはさまざまであった。なお、今回検討した39腫瘍の組織型は、混合(通常)型5腫瘍、脂肪腫型2腫瘍、平滑筋腫型32腫瘍であった。肝臓の血管筋脂肪腫は、そのほとんどが平滑筋細胞が優勢な平滑筋腫型であった(表7)。

3. その他の病理組織学的所見

肝臓の血管筋脂肪腫では、腫瘍細胞による固有の組織



a	b
c	d

Fig. 12. Invasive growth of the hepatic angiolipoma. Tumor cells invasion is occasionally seen at the periphery of the tumor within the hepatic lobules (a, b) and/or portal triads (c, d). H & E stain, $\times 40$ (a), $\times 100$ (c), and $\times 200$ (b and d).

像の他に二次的と思われるいろいろな所見が観察された。従来から言われている髓外造血は24腫瘍(62%)に見られた。骨髓巨核球を含む造血3系統の細胞が見られる場合もあるが、むしろ骨髓巨核球は見られない場合が多かった(図10a)。Foamy cellの集簇もしばしば観察される病理所見で(図10b)、13腫瘍(33%)で観察された。その他、壊死は13腫瘍(33%)、出血は21腫瘍(54%) (図10c)、リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤は24腫瘍(62%) (図10d)で観察された。とくにリンパ球の腫瘍実質内への浸潤像は髓外造血とともに本腫瘍の別の組織学的特徴の一つではないかと思われた。その他、今回の腫瘍の中で2個の腫瘍にメラニン様の黒褐色の色素を持つ細胞が少数みられた(図11)。特殊染色などで、メラニンの確認は行っていないが、このような報告はすでにWHOのblue bookの中でIshakらが行っている(7)。

4. 肝臓原発血管筋脂肪腫の奇異な病理学的所見：血管筋脂肪腫は悪性腫瘍か？

本腫瘍が細胞異型から病理組織学的にしばしば悪性腫瘍と誤診される腫瘍であることはすでにのべた通りであるが、200例程度の症例が報告されているこれまでの経験から殆どは良性の腫瘍であり、私の経験した31例、39腫瘍についても悪性とされた報告はなく、現在では腫瘍の破裂による出血の恐れ等がない限り外科手術の適応はなく、follow-upでよいと言うことになっている。しかし、腎臓の血管筋脂肪腫では、まれに悪性症例の報告があり、また最近になって、1例であるが、肝臓原発の血管筋脂肪腫の症例でも、遠隔転移を来した悪性例の報告がなされた。さらに、血管筋脂肪腫を病理組織学的に詳細に検討すると、驚くべき事に悪性腫瘍と診断するための組織学的マーカーの1つである腫瘍細胞の浸潤増生が血管筋脂肪腫で観察されるのである。その組織像を図12に示した。図12a, bには主腫瘍周囲へのbuddingと周囲実質への浸潤像を示し、図12c, dには間質への腫瘍細胞の浸潤像を示した。このような腫瘍周囲への浸潤性増生像は、今回の39腫瘍のうち24腫瘍(62%)と多くの腫瘍に観察された。この像から悪性と診断すると、62%の腫瘍が悪性と判断されることになる。しかし、前述のように今回の39腫瘍についてこれまでのところ悪性であったとの報告は聞いておらず、またこれまでに世界の報告症例でみても、転移を来した悪性の肝臓原発血管筋脂肪腫は1例のみで例外的であり、これをもって悪性と判断するには無理があると思われる。従って、肝臓の血管筋脂肪腫は、組織の多様性、異型性、浸潤増生などの悪性腫瘍のように見える所見があるが、そのほとんどは良性の経過をとる特異な腫瘍として理解する必要がある。

5. 免疫組織化学染色所見

血管筋脂肪腫の特徴は、いわゆる平滑筋成分が悪性黒色腫に特異的とされるHMB45やmelan A陽性であることである。多形細胞や類上皮様細胞などで特に強陽性になり、中間細胞から紡錘形細胞になるにつれて陽性強度は弱くなるが、検討したすべての症例でこれらは陽性であり、血管筋脂肪腫のマーカーとしてきわめて有用と思われた。逆に α 平滑筋アクチンや筋アクチン、デスミンなどの筋マーカーやビメンチンは紡錘形細胞で良く染まり、多形細胞や類上皮型細胞では陽性率は低くなるか染色されない。その他、S-100が陽性になる。S-100は脂肪細胞で陽性になる他に、血管周囲のいわゆる平滑筋細胞でしばしば陽性になる。上皮マーカー、CD34, factor 8関連抗原やミオグロビンは陰性であり、また、クロモグラニンなどの内分泌マーカーはすべて陰性であった。肝臓血管筋脂肪腫の免疫染色の詳細は、他の論文を参照願いたい⁶⁾。

考 察

血管筋脂肪腫はその名前の通り、組織学的に血管、脂肪といわゆる平滑筋細胞の3成分よりなるという変わった組織学的特徴があり、その組織発生も不明な腫瘍性病変である。これまでは、結節性硬化症に合併する腫瘍としてよく知られ、腎臓が最も良く知られた発生部位であるが、その他に、子宮、後腹膜、縦隔、腎臓被膜、鼻腔、頬部、硬口蓋、陰茎、膣、卵管、腹壁、皮膚、脊髄などからの報告がある⁸⁾。腎臓に発生する腫瘍と比較して、肝臓の血管筋脂肪腫では特にいわゆる平滑筋成分が優勢な腫瘍が多く、その組織像がきわめて多形で、しかもしばしば細胞異型を伴うことから、病理学的にしばしば悪性腫瘍として診断され処理されることが多い腫瘍である。組織発生については、Bonettiら⁹⁾は血管周囲にある多分化能を有す未熟な細胞から発生する腫瘍であると考え、その細胞をperivascular epithelioid cell (PEC) 称し、その頭文字をとってこの腫瘍をPEComaと呼んでいる。しかし実際のところ、このPECについては、その細胞の存在を含めて性格などは未だ全く不明であり、今後培養系などを確立して組織発生等の詳細を検討しなくてはならない。

肝臓の血管筋脂肪腫はこれまでに約200例の報告しかなく、まれな腫瘍性病変であるが、近年の画像診断の進歩により、おそらく最近ではより多くの症例が発見され、follow-upされていると思われる。今回の31例では、22例(70%)は女性で、女性に多い病変である。今回の検討では、結節性硬化症の合併をみたのは1例のみで、ほと

んどの症例は結節性硬化症を合併していなかった。また肝硬変や慢性肝炎などの慢性肝疾患を合併していた症例は3例のみであった。従って、肝臓の血管筋脂肪腫は肝硬変や慢性肝炎を合併しない肝臓に発生する女性に多い疾病である。臨床的には症状のない症例が多く、今回の検討でも2/3の症例は、健康診断などで偶然に肝腫瘍として発見されている。症状がある場合には、右季肋部痛などの腹痛を訴える例が多い。また、肝臓の血管筋脂肪腫の画像所見はきわめて多彩であった。脂肪成分が検出された場合には、血管筋脂肪腫の診断がなされる場合があるが、初期の肝細胞癌では脂肪沈着を伴うことがよく知られているので¹⁰⁾、肝細胞癌との鑑別が最も問題となり、また、肝臓の血管筋脂肪腫は後述のごとく脂肪性成分が少ない症例が多いので、しばしば悪性腫瘍との鑑別が困難な所見を呈する。今回の検討でも、特に肝細胞癌との鑑別が問題となり、肝細胞癌と術前診断されている症例が多かった。肝細胞癌は、肝硬変や慢性肝炎を背景に発生する症例が殆どであり、肝硬変のない女性の肝臓腫瘍で、肝細胞癌と鑑別できないような画像所見を呈する場合には、血管筋脂肪腫の可能性も考える必要があると思われる。

今回、肝臓原発血管筋脂肪腫39腫瘍の病理学的に詳細に分析し、先に報告したように²⁾その組織学的多様性を改めて認識するとともに、改めてそれらを整理、分類して、その組織型、増生パターンの分類を行った。特に本腫瘍の病理組織像を特徴づけているいわゆる平滑筋細胞成分の細胞型や増生パターンについて詳しく言及した。組織型の中で混合(通常)型は血管筋脂肪腫のプロトタイプで3成分が容易に認められるものであるが、肝臓原発の血管筋脂肪腫では平滑筋成分の多いいわゆる筋腫型が多く、今回の39腫瘍のうち32腫瘍(82%)が筋腫型で、混合型は5腫瘍(13%)で、2腫瘍(5%)が脂肪腫型であった。純粋な血管腫型の症例は今回検討した症例の中にはなかったが、他の型の腫瘍の一部で血管腫型の組織像をみる腫瘍がいくつか見られた。脂肪腫型は、血管の周囲にのみにいわゆる平滑筋成分を少数みるのみで、脂肪腫にきわめて類似した組織像を呈する¹¹⁾。特に肝臓原発の血管筋脂肪腫の組織像では、いわゆる平滑筋細胞の細胞形態および増生像が、表6に示した如くにきわめて多彩であることを強調しなくてはならない。このような組織形態が、この腫瘍の病理組織診断をしばしば困難にしている原因であり^{12,13)}、正しい病理診断を行うためには、まず肝臓の血管筋脂肪腫がこのように多彩な組織像を呈する腫瘍であることを理解する必要がある。

さらに、肝臓血管筋脂肪腫では、これまでに記載のな

い悪性腫瘍のような腫瘍周囲組織あるいは門脈域に浸潤増生像を示すことが今回初めて見つけられた。今回検討の39腫瘍では、組織学的に浸潤と思われるような像が約60%の症例に観察された。血管筋脂肪腫は基本的には良性の病変で、肝臓よりも圧倒的に報告の多い腎臓の血管筋脂肪腫でも悪性の症例は数例の報告があるのみで、肝臓原発の血管筋脂肪腫はこれまで約200例の報告があるが、遠隔転移を来した症例は著者が知る限りこれまでに1例のみである。著者が今回経験した31例についても、全例でこれまでに悪性で、遠隔転移を来したという報告を受けていない。従って、このような組織像は必ずしも肝臓の血管筋脂肪腫に関しては悪性の指標とはならず、むしろ腫瘍細胞の性質に関連した増生パターンではないかと思われる。おそらく著者の推察では、Bonettiらのいう本病変の本体をなすとされる細胞、いわゆるperivasacular epithelioid cellは、血管と密接に関連した細胞であり、血管とのaffinityが強く、おそらく本質的に血管壁に沿って増生する性質が強いのではないかとと思われるが、これらの点の解明は今後の研究課題である。

免疫染色では、本腫瘍を特徴付けている類上皮型の平滑筋細胞でHMB45やmelan Aが強く染色された。それらは、検索した全例で陽性であり、血管筋脂肪腫のよいマーカーと思われた。α-smooth muscle actionやmuscle actinあるいはdesminなどは紡錘形細胞でよく染色された。その他、vimentinやS100陽性所見も見られたが、クロモグラニン、CD34やmyoglobin、上皮マーカーなどは陰性であった。

ま と め

肝臓原発の血管筋脂肪腫31例、39症例について、臨床病理学的、病理組織学的に解析し、その臨床的特徴、病理診断の手がかりとなる組織型および増生パターン、さらには免疫組織化学的検討結果を述べた。ほとんどは正常の肝臓に発生する、主に女性にみられる腫瘍性病変であり、結節性硬化症の合併はむしろまれで、きわめて多彩な組織像を呈する。とくに女性などで、肝硬変や慢性肝炎などのない肝臓に見られた奇異な組織像を呈する腫瘍を見たら、まず血管筋脂肪腫の可能性を考えて、HMB45やmelan Aの免疫染色を行い、これが陽性ならばほとんど血管筋脂肪腫と判断してよいと思われる。また、細胞異型や腫瘍周囲への浸潤像など、悪性腫瘍のような像を呈するが、これまでの報告では肝臓の悪性血管筋脂肪腫は例外的であり、たとえそのような像があっても良性として観察されるべき腫瘍と思われる。また、本腫瘍の組織発生などは今後に残された検討課題である。

(本論文の要旨は第46回日本病理学会秋期特別総会で発表した)

謝 辞

本研究にあたりまして、貴重な症例をこころよく提供していただきました以下の諸先生に深謝申し上げます。里梯子先生(旭川厚生病院病理科), 中村眞一先生(岩手医科大学附属病院臨床病理部門), 船渡治先生(岩手医科大学附属病院臨床病理部門), 三浦義明先生(岩手医科大学医学部第一内科), 長沼廣先生(仙台市立病院病理科), 加賀田豊先生(防衛医科大学校病理学第二講座), 横尾英明先生(群馬大学医学部病理学第一講座), 神田浩明先生(癌研究会研究所病理部), 江口正信先生(関東労災病院検査科), 水口國雄先生(帝京大学付属溝口病院臨床病理科), 北村創先生(横浜南共済病院病理検査科), 打越敏之先生(聖マリアンナ医科大学病理学第二教室), 前山史朗先生(聖マリアンナ医科大学病理学第二教室), 中谷行雄先生(横浜市立大学医学部附属病院病理部), 高柳尹立先生(富山市民病院研究検査科病理), 増田信二先生(厚生連高岡病院病理科), 石井恵子先生(信州大学医学部附属病院中央検査部), 保坂典子先生(信州大学医学部附属病院中央検査部), 玉井千里先生(信州大学医学部附属病院中央検査部), 三浦克敏先生(浜松医科大学医学部附属病院病理部), 松山陸司先生(藤田保健衛生大学病理学教室), 溝口良順先生(藤田保健衛生大学医学部病理学第一講座), 堀部良宗先生(藤田保健衛生大学第二病院病理), 白石泰三先生(三重大学医学部病理学第二講座), 吾妻美子先生(高知県立中央病院病理), 岩田克美先生(高知県立中央病院病理), 瀬戸口美保子先生(山口大学医学部病理学第一講座), 実藤隼人先生(北九州総合病院臨床検査部), 神尾多喜浩先生(済生会熊本病院検査部病理)。

文 献

- 1) Nonomura, A., Mizukami, Y. and Kadoya, M. : Angiomyolipoma of the liver: A collective review. *J. Gastroenterol* **29** : 95-105, 1994.
- 2) Nonomura, A., Mizukami, Y., Matsui, O., Shimizu, K. and Izumi, R. : Angiomyolipoma of the liver: Its clinical and pathological study. *J. Hep Bil Pancr. SURG*, **3** : 122-132, 1996.
- 3) Tsui, W. M., Colombari, R., Portmann, B. C., Bonetti, F., Thung, S. N., Ferrell, L. D., Nakanuma, Y., Snover, D. C., Bioulac-Sage, P. and Dhillon, A. P. : Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am. J. Surg. Pathol.* **23** : 34-48, 1999.
- 4) Dalle, I., Sciot, R., de Vos, R., Aerts, R., van Damme, B., Desmet, V. and Roskams, T. : Malignant angiomyolipoma of the liver: a hitherto unreported variant. *Histopathol.* **36** : 443-450, 2000.
- 5) Goodman, Z. D. and Ishak, K. G. : Angiomyolipoma of the liver. *Am. J. Surg. Pathol.* **8** : 745-750, 1984.
- 6) Nonomura, A., Mizukami, Y., Takayanagi, N., Masuda, S., Ishii, K., Tashiro, K., Mizoguchi, Y. : Immunohistochemical study of hepatic angiomyolipoma. *Pathol. Int.* **46**(1) : 24-32, 1996.
- 7) Ishak, K.G., Anthony, P. P. and Sobin, L. H. : Histological typing of tumours of the liver. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. WHO, 1994.
- 8) 野々村昭孝, 水上勇治: 血管筋脂肪腫: 臨床病理と最近の話題. 金沢骨軟部腫瘍症例検討会誌 **2** : 5-12, 1994.
- 9) Bonetti, F., Pea, M., Matignoni, G., Zamboni, G., Manfrin, E., Colombari, R. and Mariuzzi, G. M. : The perivascular epithelioid cell and related lesions. *Adv. Anatom. Pathol.* **4** : 343-358, 1997.
- 10) Kojiro, M., Sugihara, S. and Nakashima, O. : Pathological characteristics of early hepatocellular carcinoma. Early Detection and Treatment of Liver Cancer. Okuda K, Tobe T and Kitagawa T eds., Gann monograph on cancer research. No.38. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991, 29-38.
- 11) Nonomura, A., Mizukami, Y., Shimizu, K., Kadoya, M. and Matsui, O. : Angiomyolipoma mimicking true lipoma of the liver: report of two cases. *Pathol. Int.* **46**(3) : 221-7, 1996.
- 12) Nonomura, A., Mizukami, Y., Muraoka, K., Yajima, M. and Oda, K. : Angiomyolipoma of the liver with pleomorphic histological features. *Histopathol.* **24** : 279-281, 1994.
- 13) Nonomura, A., Minato, H., Kurumaya, H. : Angiomyolipoma predominantly composed of smooth muscle cells: problems in histological diagnosis. *Histopathology.* **33**(1) : 20-7, 1998.