

上気道における pyogenic granuloma の血管増生性病変： 東アフリカ・ケニアにおける異型血管組織を 示した症例を中心として

箕山 博夫¹・楠部 國泰¹・神田実喜男¹・江藤 秀顕²・
守家泰一郎²・許田 明²・千馬 正敬²・鳥山 寛²・
中 英男³・板倉 英吾²

平成3年2月15日受付/平成3年5月24日受理

はじめに

Pyogenic granuloma (granuloma pyogenicum, hemangioma of granulation tissue type) (PG) は、皮膚や粘膜の毛細血管腫のポリープ状の病変であると考えられており、径数 mm から数 cm に達する。PG は歯齦、指、口唇、顔面、舌などに多く、しばしば潰瘍を形成し、炎症性細胞浸潤や基質の浮腫を伴う肉芽組織を生じる。PG を構成する血管内皮細胞や、基質の線維芽細胞の mitosis が見られることがある。また PG の毛細血管の増生像は、それに伴う感染性病変によって修飾され、しばしば複雑な組織像を呈することがある。さらに増生する血管組織が、多少の異型性を帯びることもある。

本研究では、口腔および上気道における PG の血管組織増生像に着目し、増生した血管成分の異型性について病理組織学的に検討した。特に赤道東アフリカで見られた上気道の PG 類似の病変で、病巣の表層部における炎症による肉芽性毛細血管の増生と、深層部における異型性を帯びた血管組織の増生を併せ持った症例を中心に検索した。また参考症例として、軟部組織におけるほかの血管増生性病変、すなわち血管肉腫 (angiosarcoma) や非特異的肉芽組織 (non-specific granulation

tissue) などと比較検討した。さらに赤道アフリカで散見される風土病の1つである、Kaposi 肉腫 (Kaposi's sarcoma) の血管増生性病変も予備的に参考症例として用いた。

材料と方法

症例：東アフリカ・ケニアにおいて見られた咽頭部に生じた限局的血管増生性病変の2例 (Case 1 および Case 2) (何れも中年男性)、および比較検討材料としてのおのおの約10例の PG (上気道、口腔粘膜、一部頸部および指の皮膚)、血管肉腫 (頭部および軀幹の皮膚)、Kaposi 肉腫 (四肢の皮膚)、および非特異的肉芽組織 (四肢の皮膚および口腔粘膜) を用いた。PG 以下の各症例の患者は何れも中～高年男子で、病理組織材料はアメリカ合衆国および日本において収集したものであるが、Kaposi 肉腫はケニア人の症例である。

病理組織学的ならびに組織化学的検索：ヘマトキシリン・エオジン染色、鍍銀染色、Mallory 膠原線維染色、periodic acid-Schiff (PAS) 反応を用いた。

- 1 昭和大学医学部第一病理学教室 〒142 東京都品川区旗の台1-5-8
- 2 長崎大学熱帯医学研究所病理学部門 〒852 長崎市坂本町12-4
- 3 北里大学東病院病理部 〒228 相模原市麻溝台863-1

結 果

各疾患の病理組織学的所見, すなわち増殖細胞の増生像 (growing pattern), 内皮細胞の異型度 (atypia), 血管組織像の強弱 (vascular proliferation), 間質における線維組織 (fibrous tissue), 炎症性細胞浸潤 (inflammatory exudate) は表1に示した。

Case 1 および Case 2: この2例は以下の所見により, 結果的にはPGの1型と考えられた症例である。病巣は何れも径5 mm~10 mmである。増生する血管組織の異型度 (細胞の多形性, 大小不同性, 核の多形性, 核の異常染色性, 異常あるいは高頻度の核分裂像など) について注目し, 以下のごとくの結果を得た。病巣の表層部は潰瘍化しており, 著しい炎症性細胞浸潤とともに, 毛細血管の新生や増生が見られる。これらの毛細血管の細胞の異型性はほとんどない。すなわちこの血

管組織は, 感染に伴う炎症性の肉芽性毛細血管であると考えられる (図1, 2)。病巣の中層部では, 通常のPGとほぼ同じ程度の異型度を示す血管組織が増生している (図3-5)。病巣の基底層部 (深層部) では内皮細胞の腫大と増生が著しく, 血管内腔に詰まったように増生し, 内腔をかなり閉塞したような組織像を呈していることが特徴的である。この部分の血管組織は腫瘍性の毛細血管と考えられる (図6-10)。すなわち本症例群では, 血管組織は異型度の点から見て3層に分かれており, 表層部は非特異的な肉芽組織における毛細血管より成り, 中間層はいわゆるPGと同程度の細胞異型性, ならびに構造異型性を示す血管組織より成り, 深層部は細胞異型性および構造異型性がやや強い組織より成り立っていた。

PG: 毛細血管腫が基本的組織像であるが, 血管内皮細胞にはごく軽度の異型性が見られる (図11-13)。PGの表層部に感染が起これば非特異的

Table 1 Comparative histological findings of vascular and related soft tissue diseases

Disease	Growing pattern	Atypia of endothelial cells	Proliferation of vascular tissue	Fibrous tissue	Inflammatory exudate
granuloma pyogenicum	capillary hemangioma-tous, lobular arrangement	+	++++	++	+++
angiosarcoma	highly irregular vascular spaces	+++++	+++++	+	-
Kaposi's sarcoma	irregular vascular spaces	++	+++	++	+
non-specific granulation tissue	regular and irregular	-	++	++++	+++++
Case 1	moderately irregular, lobular arrangement	++	++	++	+++
Case 2	moderately irregular	+	++	++	+

(-); negative~(++++); strongest

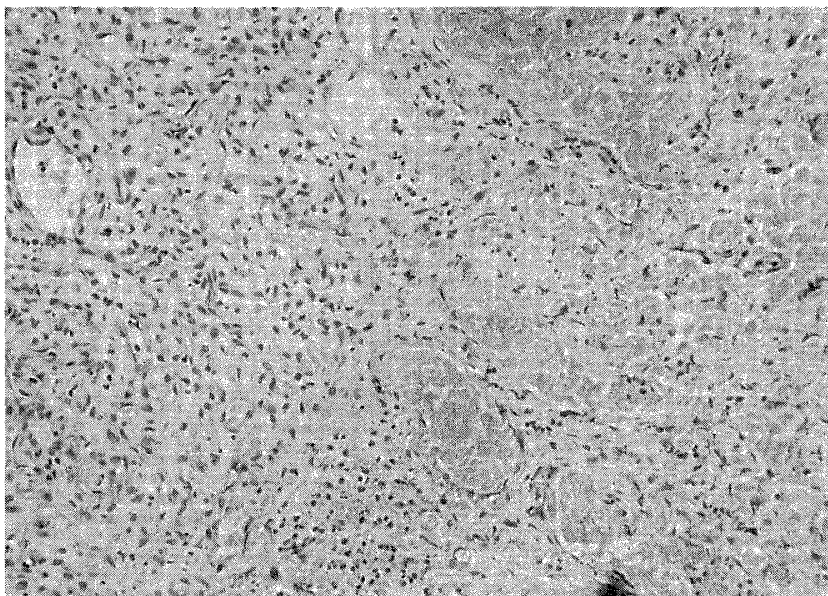


Figure 1 Case 1. Non-specific granulation tissue of overlying surface and superficial part (on the right) of tumorous lesion of the pharynx. Hemangiomatous features (on the left) of deep part of the same lesion. Granulation tissue is consisting of sparse capillary structures with hemorrhage and inflammatory exudate. Hemangiomatous lesions are consisting of irregular vascular structures. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 100$)

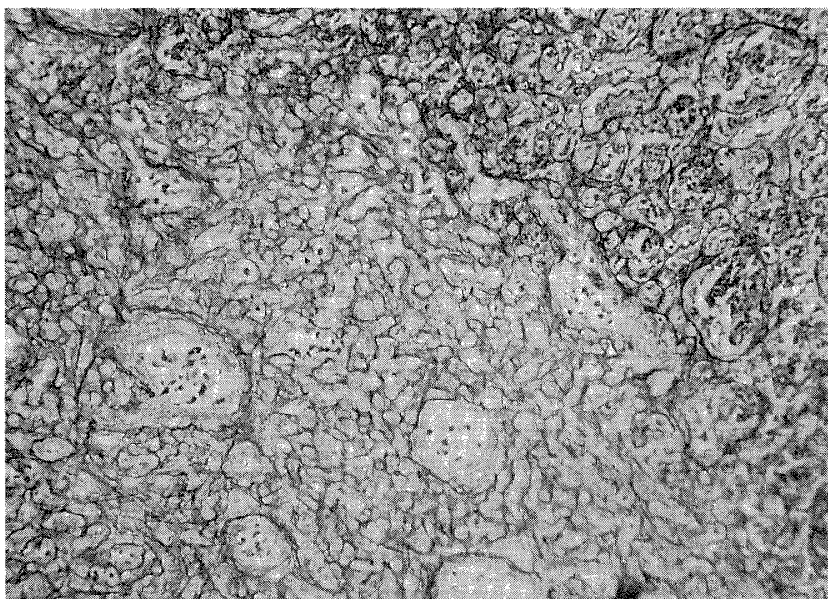


Figure 2 Case 1. Silver impregnation of same area as Figure 1. Simple and rather regular capillary structures with flattened mature endothelium of superficial part of the lesion (on the right). Basement membranes are clear and definite in the granulation tissue. Irregular vascular structures with plump endothelial cells surrounded by basal lamina in hemangiomatous part (on the left). (Original magnification; $\times 100$)

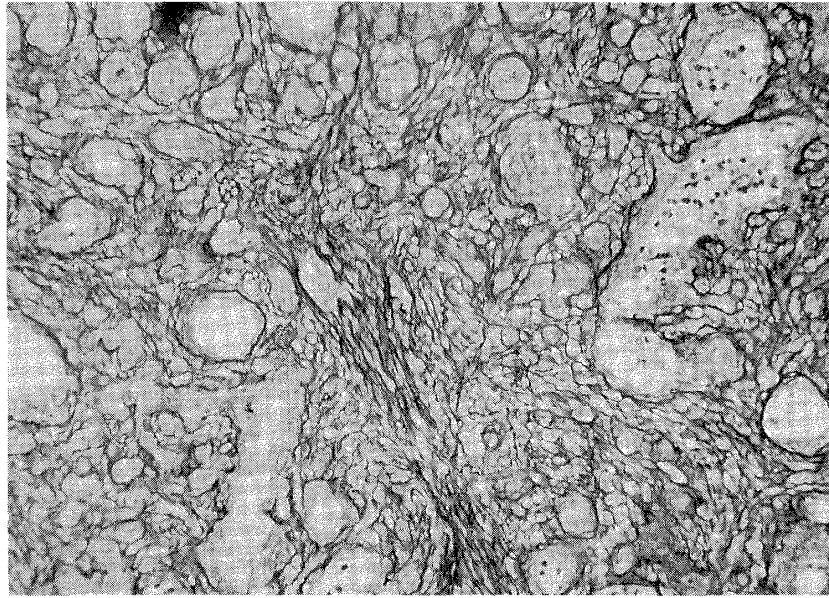


Figure 3 Case 1. Complicated vascular proliferation with mature and immature capillary vessels in hemangiomatous lesions showing structural atypia. (Silver impregnation. Original magnification; $\times 100$)

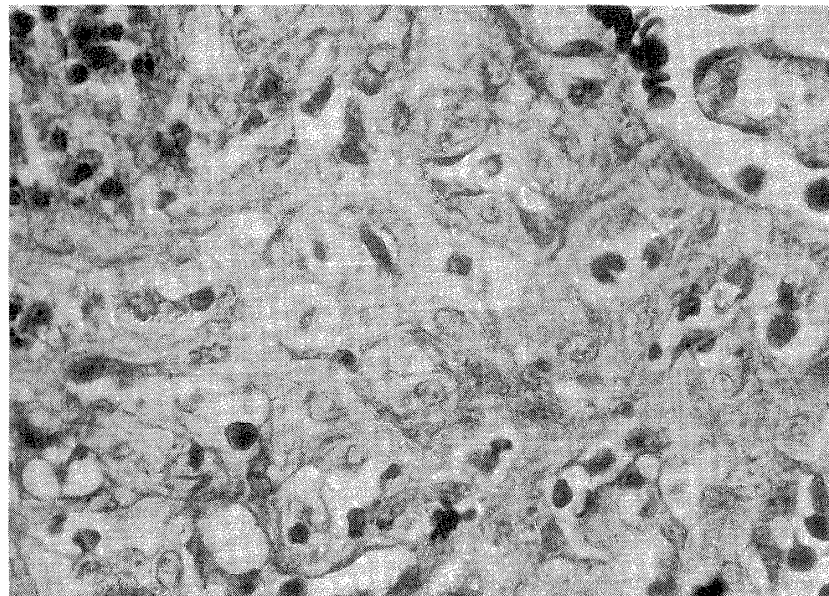


Figure 4 Case 1. Hemangiomatous parts composed of plump endothelial cells. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 400$)

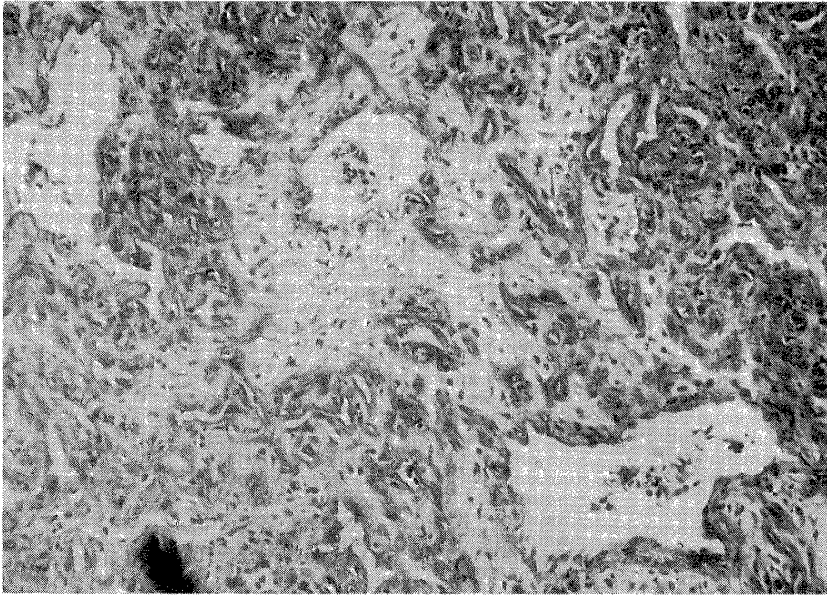


Figure 5 Case 1. Mallory's method for collagen fibers shows sparse fine collagen fibers among vascular lumina. (Original magnification; $\times 100$)

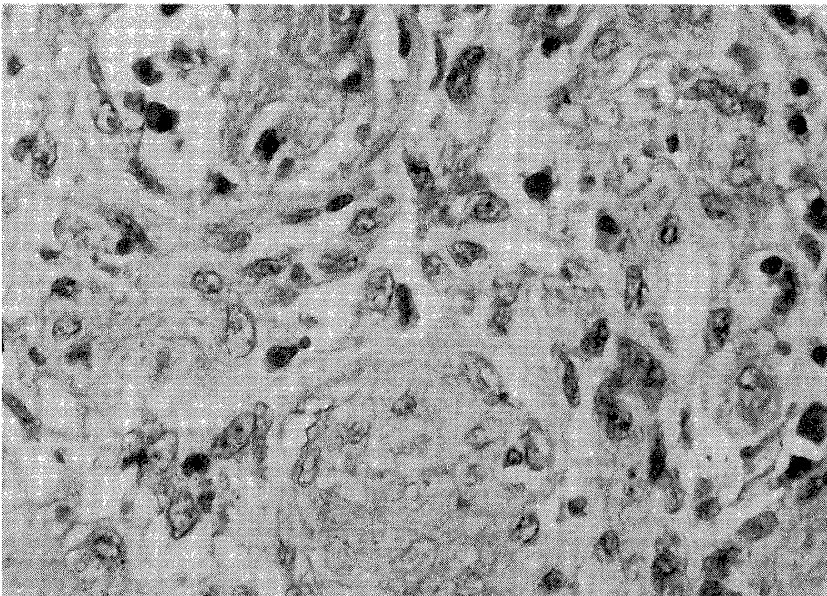


Figure 6 Case 1. Characteristic proliferation of prominent endothelial cells showing glomerular-like formation. (periodic acid-Schiff reaction. Original magnification; $\times 400$)

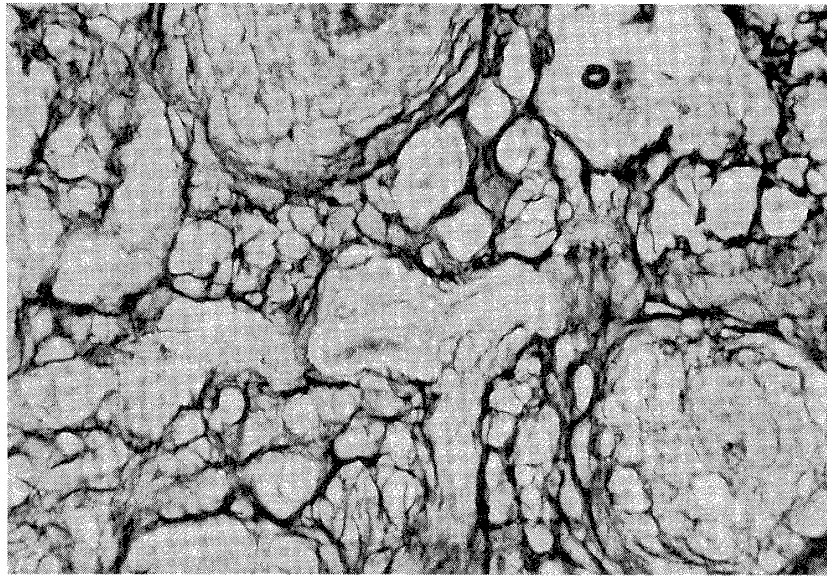


Figure 7 Case 1. Silver impregnation of same area as Figure 4. Glomerular-like formation contained a greater complement of endothelial cells, probably to line vascular lumina and eclipsing lumen. (Original magnification; $\times 400$)

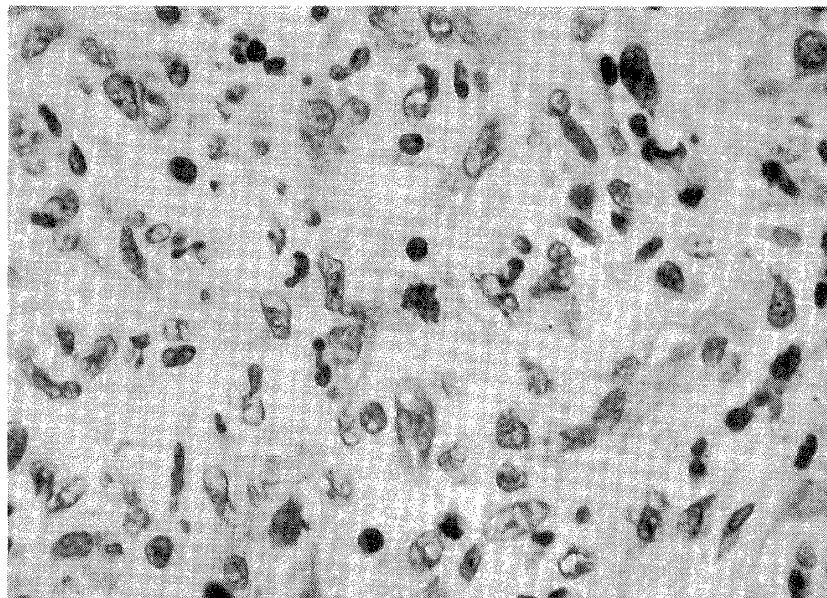


Figure 8 Case 1. Irregular proliferation of endothelial cells with mitosis is characteristic growing pattern in some parts of hemangiomatous lesion. Luminal formation is inconspicuous and suggests atypical proliferation of endothelial cells. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 400$)

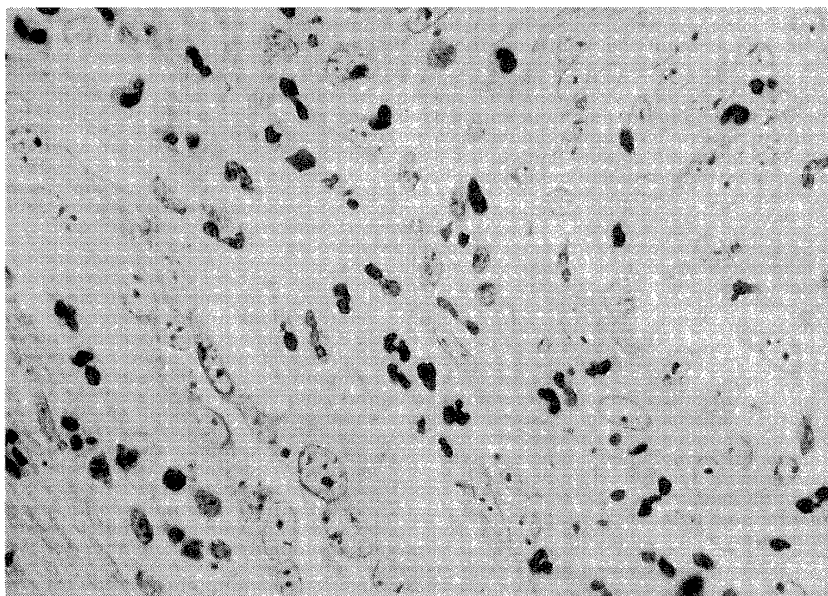


Figure 9 Case 1. Basal lamina are inconspicuous in cleft-like vascular lumina in which a number of irregular shaped endothelial cells. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 400$)

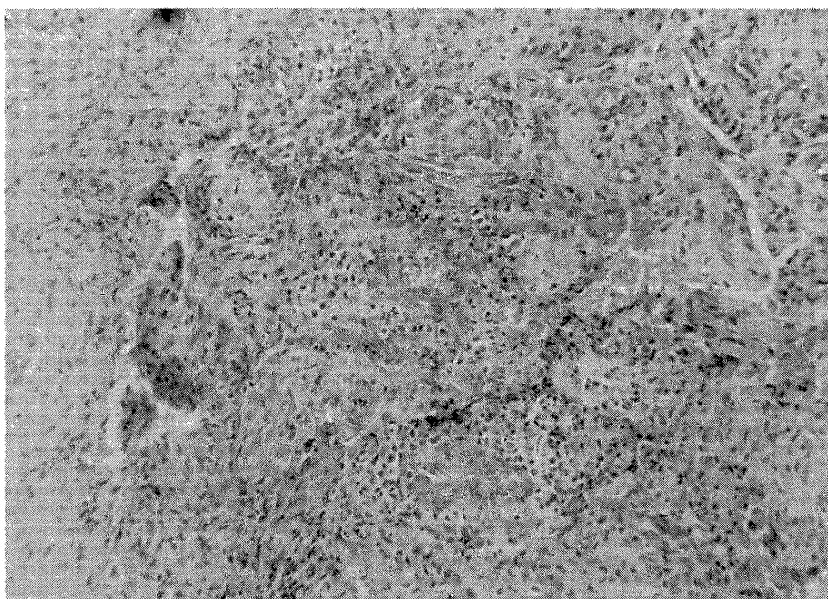


Figure 10 Case 2. Pharyngeal tumor consists of compact proliferation of hemangiomatous vascular tissue and congeries of smaller vessels comprising with fibrous broad septa. Inflammatory reaction of polymorphonuclear leukocytes is relatively slight. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 100$)

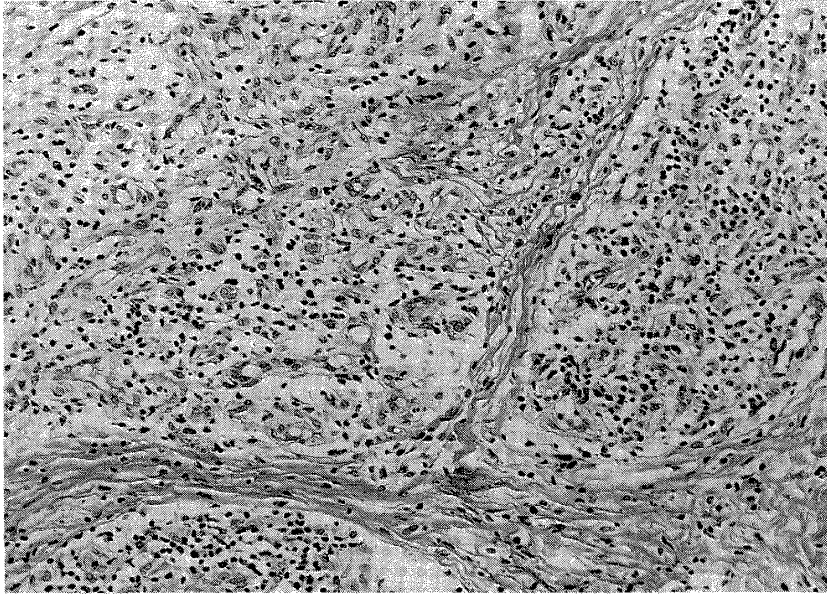


Figure 11 Granuloma pyogenicum. In contrast to Case 1 and 2, lesions show preservation of the vague lobular arrangements of vessels surrounded by loose myxoid zone. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 100$)

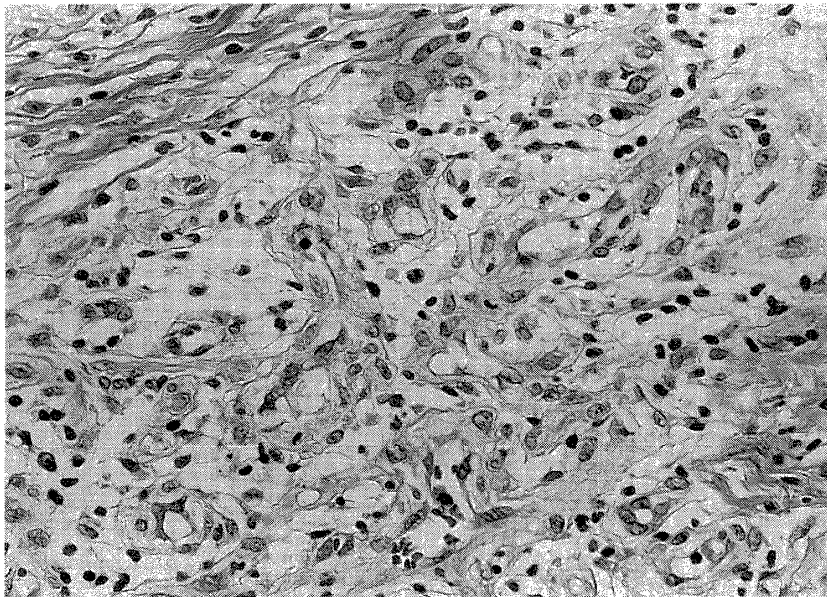


Figure 12 Granuloma pyogenicum. Vascular cavities are relatively sparse. Collagen fibers are admixed with inflammatory elements. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 200$)

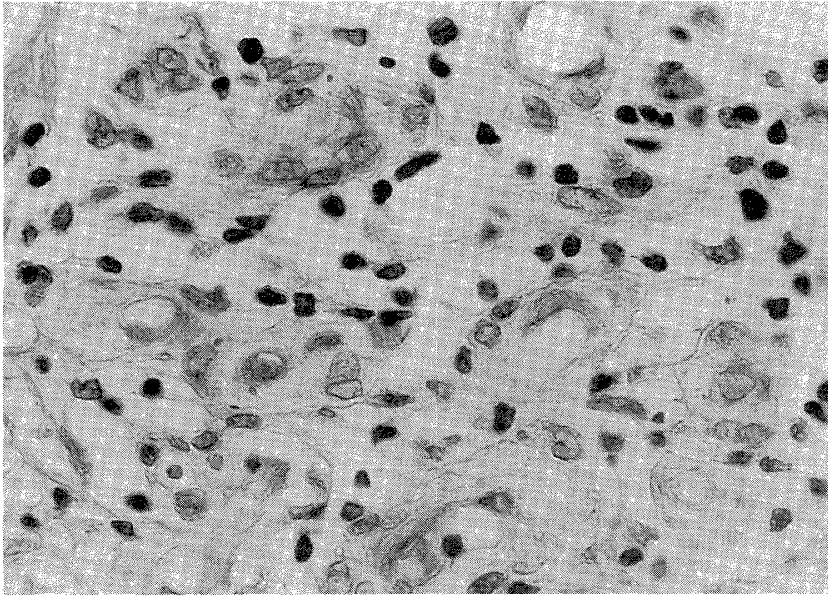


Figure 13 Granuloma pyogenicum. Vascular endothelial cells are plump. However, cellular atypia is less marked than Case 1. Number of mitosis is quite small. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 400$)

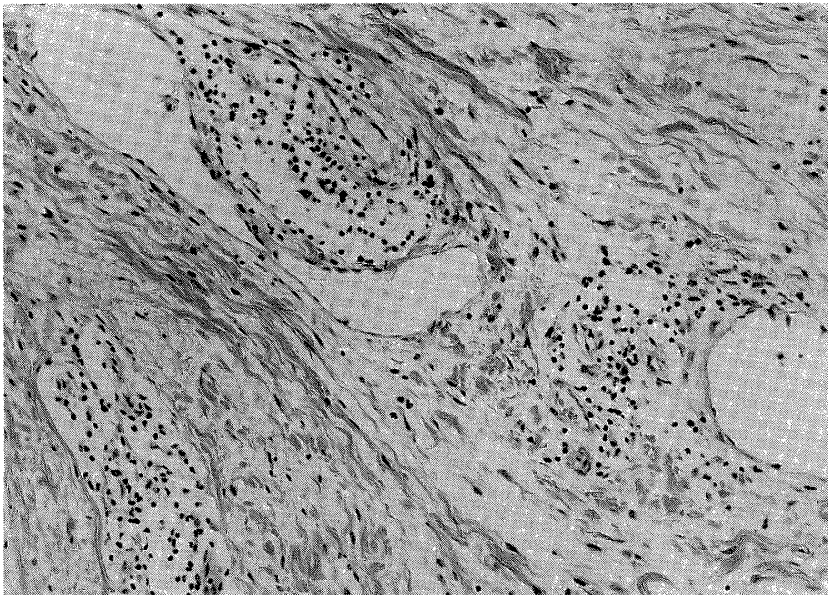


Figure 14 Granuloma pyogenicum. Dilatation of lymphatic vessels adjacent to foci of granuloma pyogenicum suggests lymphostasis in surrounding tissue. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification; $\times 100$)

な肉芽組織が生じるが、その毛細血管には異型性は見られない。周囲組織にはリンパの鬱滞が見られた(図14)。

皮膚の血管肉腫：本研究において検索した疾患群のうちもっとも高度で、しかも種々の異型度を示す血管内皮細胞から成っていた。増殖した腫瘍細胞は結合組織を貫き、不規則な管腔を形成しながら周囲へ浸潤していた。頭皮に生じた症例では肺に転移していた。

皮膚の Kaposi 肉腫：典型例では、毛細血管組織と紡錘形細胞の増生が見られた。血管内皮細胞の異型度は、血管肉腫よりは軽度であるが、PGよりは強かった。

非特異的肉芽組織：肉芽性毛細血管の増生が、主体である。血管組織の構造は通常、一層の血管内皮細胞によって成り立っており、また異型性はない。

考案と総括

軟部組織における、各種血管増殖性病変における毛細血管増生のあり方、特に細胞異型性ならびに構造異型性について、病理組織学的に比較検討した。

PGにおける血管内皮細胞は軽度の異型性を示したが、基本的には毛細血管腫であった。上気道の非上皮性腫瘍に関して臨床病理学的に研究されているが(Fu and Perzin, 1974)、上気道におけるPGの基礎病変としてはlobular capillary hemangiomaであり、また再発率は低いとされている。しかしPGはよく切除しなかったり、また保存療法後の一部の症例では再発する。ただし浸潤性の病変は見られないので、血管肉腫とは異なる。一方、妊娠中に本病変の1型であるgranuloma gravidarumが主として歯齦に発生することが知られている。多くは出産とともに消退するので、ホルモン感受性を示唆する。つまり自律性の病変の証拠を欠いているので、腫瘍性の性格がやや希薄である。PGの発生状況として地理病理学的には興味ある点であるが、感染を生じやすい熱帯地域では多いものと思われる。原因論

については、本研究の範囲では十分に考察できなかった。なお関連病変として毛細血管腫(単純血管腫)の場合は増生する血管組織が、一ないし数層の血管内皮細胞によって覆われている。異型度はきわめて軽度で、また基底膜は部分的に肥厚しているが概して非薄である。ケニアにおける上気道のPGの症例では、増生した血管組織を観察すると、同一の病巣の中でも部分によってかなり異型度において相異(軽重)が見られた。地理病理学的に地方病として存在するKaposi肉腫との鑑別が必要であったが、血管組織の異型度が軽いことと、介在する紡錘形細胞の増生が見られないことから、同疾患とは異なるものであった。本症例の位置付けとしては、基本的にはPG様の病変であり、一方ではより異型性を示す腫瘍病変となり、また一方では感染による非特異的肉芽組織へと生長した病変であると思われた。なおKaposi肉腫でも何らかの非特異的感染を起こすと、肉芽組織が生じる可能性もある。

一般に血管肉腫では、腫瘍細胞の異型度は多彩である。脾臓原発の血管内皮腫では、組織学的に増生細胞の異型度が軽く、良性か悪性か不明のこともある(北条ら, 1967)。またhemangiopericytomaは異型度が比較的軽く、良性と悪性の中間に存在すると考えられている(Weiss and Enzinger, 1986; Enzinger and Weiss, 1988)。鼻腔内血管関連腫瘍では、hemangiopericytomaに類似した腫瘍も報告されている(Compagno and Hyams, 1976)。本研究における検索例では、血管肉腫が他の疾患に比べ最も強い異型度を示した。

通常感染性肉芽組織、すなわち非特異的肉芽組織では異型性がない毛細血管を生じるので、他の血管増生性病変を見る上での対照群として用いることができる。

以上のことは、1)軟部組織における血管増生病変は、それぞれその疾患に応じた特徴ある異型性を示すものであること、2)上気道におけるPGの病変にも見られるように炎症など繰り返される刺激によって、血管内皮細胞は同一病巣内でも部分によって異なった異型度を示しながら、増殖しうることを示唆している。

文 献

- 1) Compagno, J. and Hyams, V.J. (1976): Hemangiopericytoma-like intranasal tumors: a clinicopathologic study of 23 cases, *Am. J. Clin. Pathol.*, 66, 672-683
- 2) Enzinger, F.M. and Weiss, S.W. (1988): *Soft tissue tumors*. 2nd ed., 533-544, C.V. Mosby Co., Washington
- 3) Fu, Y.S. and Perzin, K.H. (1974): Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: a clinicopathologic study. I. General features and vascular tumors, *Cancer*, 33, 1275-1288
- 4) 北条 稔, 藤井陽三, 田中義文, 満岡 直, 直江史郎, 今井重信, 内藤忠尚, 大橋正典(1967): 脾臓原発血管内皮腫の1剖検例, *臨床血液*, 8(5), 597-605
- 5) Weiss, S.W. and Enzinger, F.M. (1986): Spindle cell hemangioendothelioma: a low-grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma, *Am. J. Surg. Pathol.*, 10(8), 521-530

HISTOPATHOLOGY OF ATYPICAL VASULAR PROLIFERATION OF PYOGENIC GRANULOMA OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT: KENYAN AND OTHER CASES

HIROO MINOYAMA¹, KUNIYASU NANBU¹, MIKIO KANDA¹, HIDEAKI ETO²,
TAI-ICHIRO MORIYA², AKIRA MOTODA², MASACHIKA SENBA², KAN TORIYAMA²,
EIO ATARI³ AND HIDEYO ITAKURA²

Received February 15 1991/Accepted May 24 1991

Pyogenic granuloma (PG) is polypoid lesion of cutaneous or mucosal tissue composed of lobular capillary hemangioma. Affected sites of the lesion should be gingiva, fingers, lips, face and tongue in descending order of frequency. Not rarely ulcerous lesions accompany PG. Although cellular atypia is not remarkable, it recur occasionally when the surgical or conservative treatment is not perfect. In this work, we studied cellular atypia of endothelial cells of PG of the upper respiratory tract of Kenyan patients, and histologically compared with other vascular proliferative lesions of soft tissue such as angiosarcoma, Kaposi's sarcoma and non-specific granulation tissue. A wide variety of cellular atypia was observed. The results suggested that there could be atypical transformation of proliferative endothelial cells of PG of the upper respiratory tract of the patients in such areas as repeated infection could occur.

1 1st Department of Pathology, Showa University School of Medicine

2 Department of Pathology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

3 Department of Pathology, Higashi Hospital, Kitasato University School of Medicine