

眼窩海綿状血管腫の病理学的研究

佐賀 徳博, 秋田 信宏, 友寄 広士, 松田 英彦

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

眼窩海綿状血管腫3例の摘出手術材料を用い、光学顕微鏡及び電子顕微鏡にて組織学的細胞学的に検討した。腫瘍組織の大部分は大小の血管から構成され、一部は血管壁が洞組織のように不規則なチャンネルを形成していた。この部分を除くと血管は殆どが1mm未満であり、内腔を100 μ m毎に分けて同一血管の中膜の最大値及び最小値を計測し、その各々の平均を隣合う群間で比較した。最大値では400 μ mまで、最小値では300 μ mまで増加し、その後はほぼ一定値を示した。この中膜の厚さの最大値を比較した場合、内皮細胞が扁平なものと立方状のものが混在する血管が、他より中膜の厚さは有意に大きかった。電顕的には内皮細胞基底膜の断裂及び層状化を認め、血管と血管の間に周皮腫の腫瘍細胞あるいは筋線維芽細胞と鑑別不能な細胞の増殖を認めた。以上は海綿状血管腫が過誤腫であることを強く示唆している。(日眼会誌 94:65-73, 1990)

キーワード：海綿状血管腫，過誤腫，内皮細胞，中膜，筋線維芽細胞

Light and Electron Microscopic Study of Orbital Cavernous Hemangioma

Tokuhiro Saga, Nobuhiro Akita, Hiroshi Tomoyori and Hidehiko Matsuda

Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

Abstract

We examined the specimens of tumors from three patients with orbital cavernous hemangioma by light and electron microscopy. The tumors mostly consisted of many vessels of various sizes. A part of the tumor tissues showed irregular vascular inner spaces like sinusoids. Apart from the sinusoid-like vessels, we divided the other vessels into 10 groups at every 100 μ m-interval based on the difference of the inner diameter and measured the maximum and minimum width of the media. The average maximum width increased until the inner diameter reached 300-400 μ m, while the average minimum width increased until it reached 200-300 μ m. In groups with greater inner diameter, the average maximum and average minimum widths were approximately constant. There were three kinds of vessels: vessels of cuboid endothelia, of flat endothelia, and of both cuboid and flat endothelia. The width of media of the vessels having cuboid and flat endothelia was greater than that of the other types of vessels. The lamina densa of endothelia was broken or stratified. Myofibroblast-like cells proliferated among the vessels and could not be distinguished from tumor cells of hemangiopericytoma. These results indicate that smooth muscle cells proliferate by an unknown mechanism and proliferation is associated with changes of endothelia in cavernous hemangioma, and strongly suggest

別刷請求先：060 札幌市北区15条西7丁目 北海道大学医学部眼科学教室 佐賀 徳博
(平成元年6月22日受付，平成元年8月16日改訂受理)

Reprint requests to: Tokuhiro Saga, M.D. Dept. of Ophthalmol., Hokkaido Univ. School of Med.,
N15 W7, Sapporo 060, Japan

(Received June 22, 1989 and accepted in revised form August 16, 1989)

that this tumor is hamartoma. (Acta Socia Ophthalmol Jpn 94: 65-73, 1990)

Key words: Cavernous hemangioma, Hamartoma, Endothelia, Media, Myofibroblast

I 緒 言

海綿状血管腫は組織学的に腫瘍細胞に異型性がなく、赤血球が充満した拡張した血管が多数見られることから、従来から真の腫瘍でなく過誤腫であるといわれてきた¹⁾。その根拠となる組織所見に更に新しい事実を付け加えるべく血管を構成する内皮細胞、周辺細胞、平滑筋細胞各々にどのような異常が存在し、どのような異常が海綿状といわれるような血管腔拡大と関連しているかについて組織学的細胞学的に検討した。

II 材料と方法

臨床所見につき既に報告した3例²⁾の眼窩海綿状血管腫の組織を用いた。標本は半割し、半分は3.7%ホルマリン溶液にて固定、残りは2.5%グルタルアルデヒド溶液及び1%四酸化オスミウム溶液にて後固定した。前者はパラフィン包埋しパラフィン切片にヘマトキシリンエオシン染色(以下HE染色)を、後者は通常の方法でエポック812に包埋し、3症例、各々11個、10個、10個、のエポキシ樹脂ブロックからそれぞれ、1枚の1 μ の切片を作製し、トルイジンブルー染色を施行し、光学顕微鏡にて観察した。また超薄切片を作製し、ウラン-鉛の二重染色を施し、日立H-800透過型電子顕微鏡にて鏡検した。光学顕微鏡による計測方法は1目盛0.1mmのスケールを10倍の接眼レンズに挿入し、内腔径は1mm以上については40倍で、0.25mmを

越え1mm未満は100倍で、0.25mm以下は400倍で、また、中膜の厚さは400倍でスケールの目盛を読み計測した。

III 結 果

光顕所見：腫瘍組織の大部分は大小の血管からなっており(図1A)、一部は血管壁が洞組織のように不規則なチャンネルを構成していた(図1B)。内皮細胞の形は血管によって異なり、立方状であるもの、扁平であるもの、これら両者が混在するものが見られた。また平滑筋細胞からなる中膜の厚さは同一の血管壁で異なっていた。かつ、この厚さの増大は胞体の肥大ではなく細胞の増殖からなっていた。これらの所見はHE染色よりトルイジンブルー染色にてより明瞭に認められた(図2)。血管が洞組織のように見える領域は腫瘍組織全体に対する割合が少ないこと、また血管内腔の大きさを数字で表すことが困難なことから検討する対象から除外した。まず腫瘍組織がどのような大きさの血管から構成されているか調べた。血管の内腔は均一でないことが多く、内腔の最大値をその血管の内腔の大きさとした。HE染色における血管の内腔の分布は図3に示すように、観察した314個の血管のうち大部分は1mm未満で87.6%を占めていた。したがってトルイジンブルー染色においては内腔が1mm未満のものに絞って検討した。観察した262個の内腔の分布はHE染色の結果とほぼ同様で、症例によって殆ど違いはみ

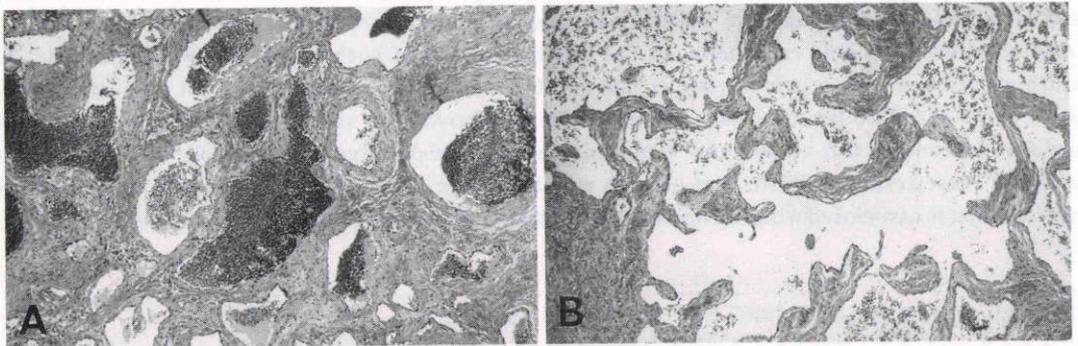


図1A 内腔に赤血球を入れた大小の拡大した血管が見られ、腫瘍組織の大部分を占めた。HE染色、 $\times 40$ 。

図1B 腫瘍組織の一部は不規則な内腔を示した。HE染色、 $\times 40$ 。

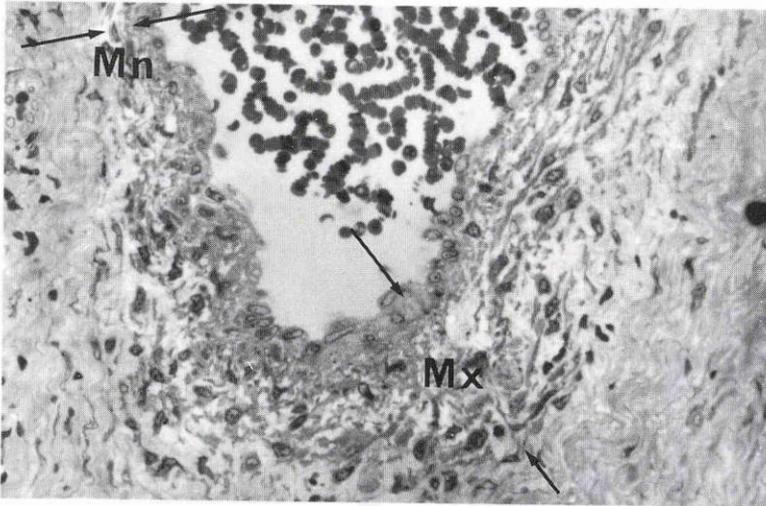


図 2 中膜の厚さは血管壁の部位によって異なっており、内皮細胞の形は扁平なものと立方状のものがある。Mx：中膜の最大径、Mn：中膜の最小値、トルイジンブルー染色、×300。

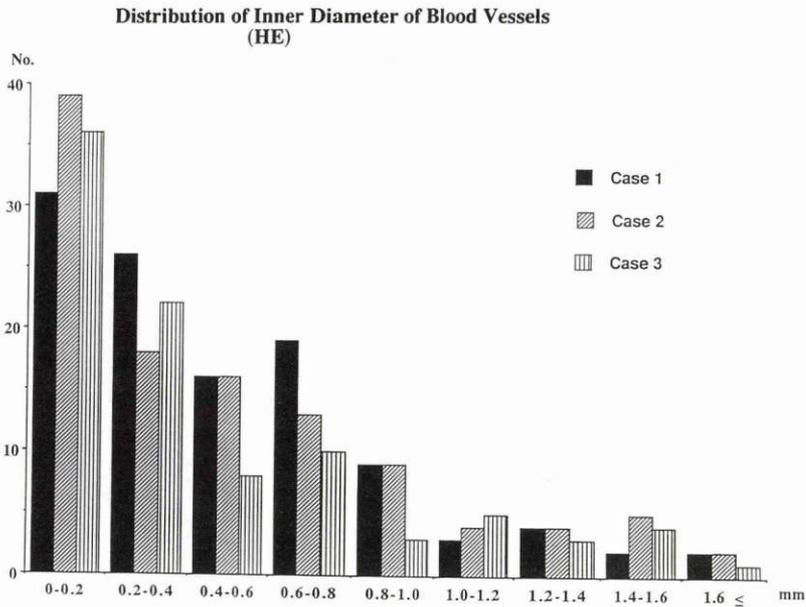


図 3 図 1B の部分を除き観察した314個の血管がどのような大きさの内腔から構成されているか示す。87.6%は1mm 以下であった。

られず、内腔の大きさが増すにつれて数が減っていた (図 4)。以後トルイジンブルー染色の所見に基いて解析した。

同一の血管で中膜の厚さが異なることから、血管の内腔の大きさと中膜の厚さにどのような関係がある

か、内腔の大きさを100 μ m 毎に分けて同一の血管の中膜の厚さの最大値および最小値を計測し、各々の平均値を隣合う群間で比較した。最大値では内腔が400 μ m まで、最小値では300 μ m まで統計学的に有意に増加が認められ、以後内腔が大きくなるにもかかわらずほぼ

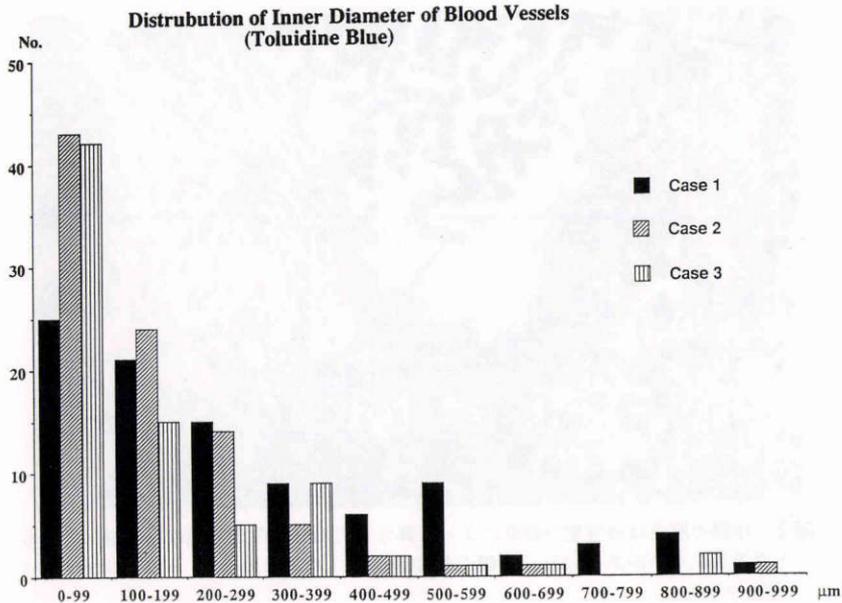


図4 エポキシ樹脂の切片に対してトルイジンブルー染色を施し1mm以下の内腔を示した262個の血管の分布を示す。図3と同様に血管内腔が大きくなるにつれて数が減っている。

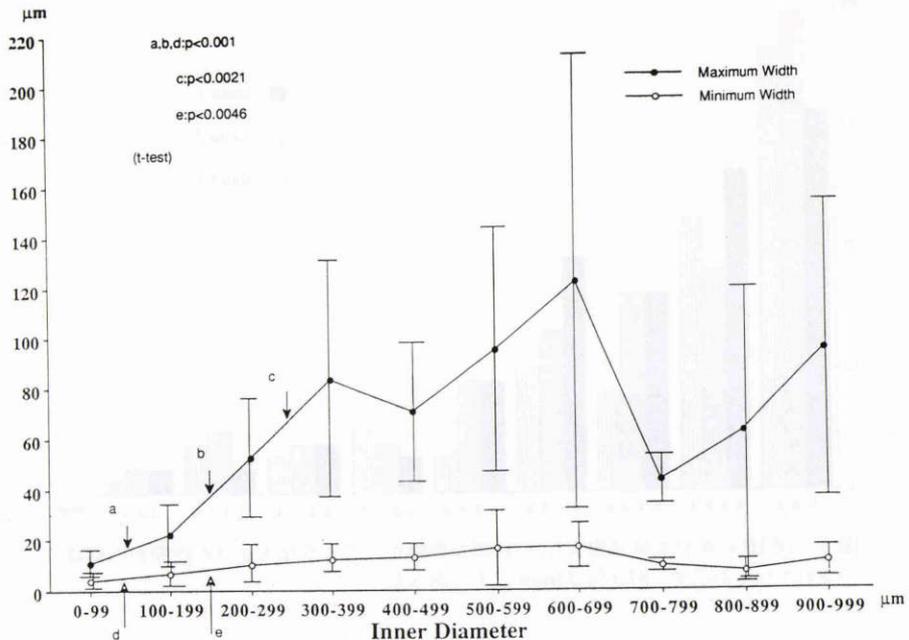


図5 1mm以下の血管を100マイクロ毎に分け、各群毎に中膜の厚さの最大値と最小値を計測し、その平均と標準偏差を最大値を黒丸で最小値を白丸で表している。内腔が300~400μmの群の最大値の平均±標準偏差=82.6±46.9、200~300μmの群の最小値の平均±標準偏差=10.2±7.1で、それぞれこれ以上内腔が大きい隣合う群では有意差は認めず、血管内腔が拡大しても中膜の厚さは一定以上には大きくならないことを示す。

一定値を示した(図5)。また内皮細胞の形が血管によって異なることから、内皮細胞の形の差と腫瘍の形成と関連があるか否か、血管を内皮細胞が立方状を呈するもの、扁平であるもの、これら二つが混在するもの

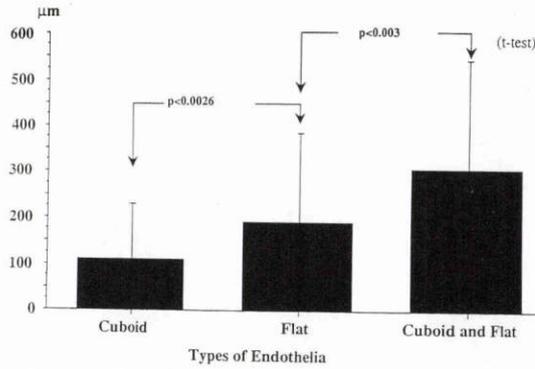


図6 血管を構成する内皮細胞の形の違によって内腔の大きさが異なっている。

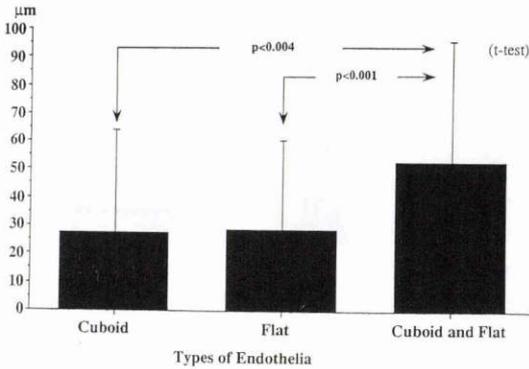


図7 内皮細胞が扁平及び立方状の両者の混在するもの他のものより中膜の厚さが大きい。

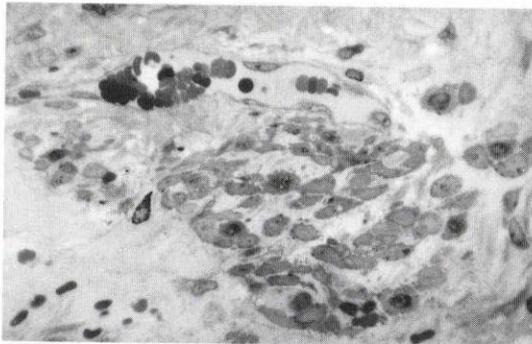


図8 平滑筋細胞が塊状に増殖している。トルイジンブルー染色、×400。

のの三つに分け、内腔の大きさの平均値および中膜の厚さの最大値の平均値を比較した。内腔の大きさは内皮細胞が立方状のもの、扁平なもの、両者が混在するものの順に統計学的に有意に増大していた(図6)。また中膜の厚さは立方状と扁平な内皮細胞が混在する血管の他の群に比べて有意に大きかった(図7)。またその他の所見として、1例では平滑筋細胞が塊状に増殖していた(図8)。

電顕所見：内皮細胞は扁平あるいは柱状で、核は丸く核小体を有し、隣合う内皮細胞と Junctional complex を形成し、有窓構造は見られず細胞質内には直径約10nm の中間径フィラメントと思われる微小線維を認めた。細胞の基底膜は不規則に断裂しているものや(図9A)、多層になったものが見られた(図9B)。平滑筋細胞の形は不規則で細胞質には直径約6nm のアクチンフィラメントと思われる微小線維及び小結節状の高電子密度部(dense body)、また細胞膜直下に同様の高電子密度部(plasmalemmal dense plaque)を認めた。弾性線維は内皮細胞と平滑筋細胞との間に時として見られることがあった。周辺細胞は内皮細胞と平滑筋細胞の間に見られ、核が不整で細胞質は明るく微小線維に乏しく、この少ない線維は束状に内皮細胞側の細胞質に位置していた(図10)、超微構造的にこの細胞と似ている細胞が平滑筋細胞層の外側に位置し、細胞内微小線維は平滑筋細胞に沿った走行を示していた(図11)。血管と血管の間、間質には線維芽細胞や核に切れ込みがあり不整で細胞質内に dense body を有する細胞の増殖が見られ、血管周皮腫における腫瘍細胞と同様の形態を示した(図12)。

IV 考 按

海綿状血管腫は眼窩のみならず、眼球、皮膚、肝臓その他全身の各所に発生する腫瘍であり、眼窩腫瘍の中では最も頻度が多い疾患の一つである³⁾。日常遭遇することが比較的多いと思われるが、詳細な組織学的検討を加えた報告はあまり見られない。また眼窩以外に発生した海綿状血管腫を加えても、その超微構造を見た文献は少ない^{4)~6)}。

今回の研究では海綿状血管腫を構成する血管の内腔の大きさを100μm 毎に分けて検討した。この場合、観察した血管が正確に横断されていることが重要であると思われるが、切片上で血管腔は正円ではなく、斜めに切れているか、つぶれている可能性が考えられた。そこで、内腔径を表す際、内腔の最大値、最小値の平

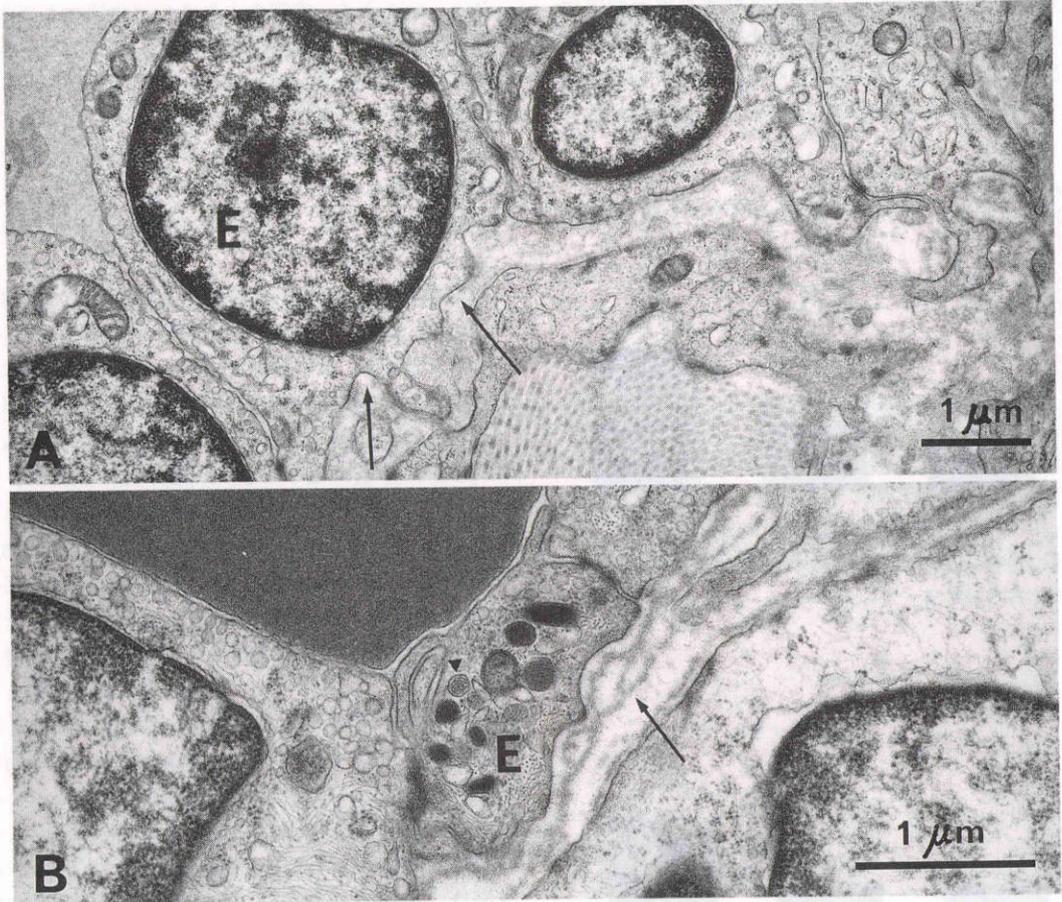


図9A 内皮細胞基底膜が断裂している(矢印). E: 内皮細胞. $\times 14,000$.
 図9B 基底膜が層状になっている(矢印). 内皮細胞Eには Weibel-Palade body(矢頭)が見られる. $\times 24,000$.

均ではなく、最大値をその血管の内腔の大きさとした。血管の内腔の分布は症例によって差は見られず、大部分が 1mm 以下であり、かつ、観察された血管の数は管腔径が大きくなるにつれ一定の割合で減っていた。このことは、血管が新しくできる時、最初は径が小さく少しずつ大きくなることを考えると、斜めに切れたものを計測したにしても、ある特定の径を持つ血管のみが、特に大きく斜めに切れたわけではないことを示しており、群間で大きな差はないものと考えられる。

同一の血管において中膜の厚さが異なり、かつ内腔が $400\mu\text{m}$ までは平滑筋細胞の増殖があるが、それ以上内腔が大きくなっても中膜の厚さの最大値は殆ど変わらず、厚さの最大値の平均はほぼ $90\mu\text{m}$ で一定値を示した。中膜の厚さの最小値は内腔が $300\mu\text{m}$ まで僅かに

増加を示したが、その変化は微小であり、内腔が大きくなってもそれ以上は増加せず $20\mu\text{m}$ 以下であった。このように血管壁の異なった領域において平滑筋細胞の増殖には差異があり、かつ一定以上には増殖しないということはこの細胞の増殖促進また抑制になんらかの制御の存在することを示唆する。

この制御に内皮細胞が関係しているかどうか、その形の違いを指標として検討した。内皮細胞の形及び中膜の厚さは血管の収縮、弛緩によって著しく変化するものである⁷⁾が、海綿状血管腫において立方状のものと扁平なものが混在する血管が内腔も大きく、中膜の厚さも大きいという細胞の形の違いと平滑筋細胞の増殖とに相関が見られることは、内皮細胞の形の違いを含め、我々が得た結果が血管の収縮や弛緩によるもの

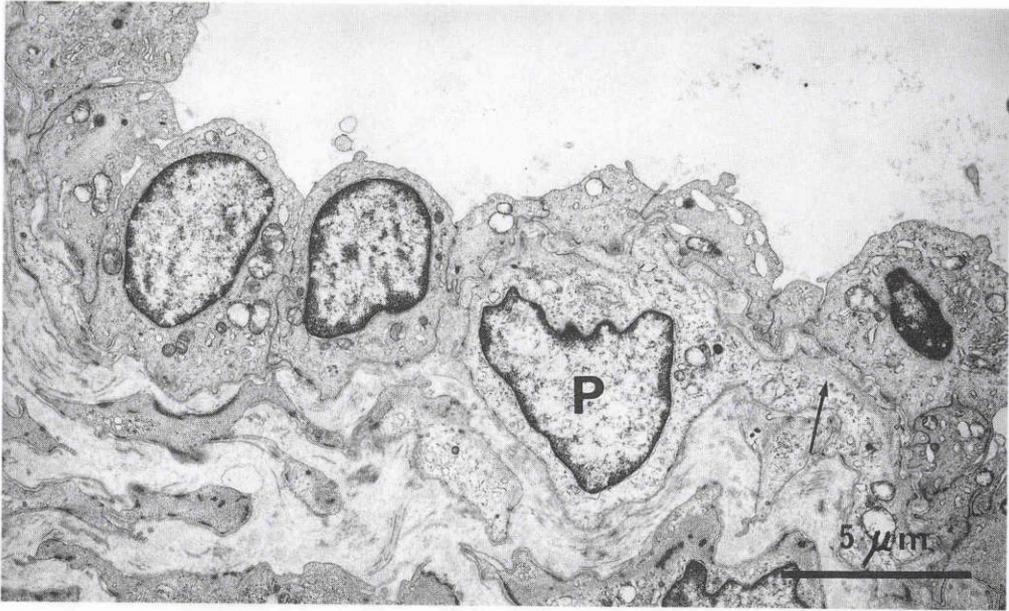


図10 周辺細胞 (P) が見られる。細胞質内に直径約6nmの微小線維(矢印)を認め、
内皮細胞側に位置している。×5,000,

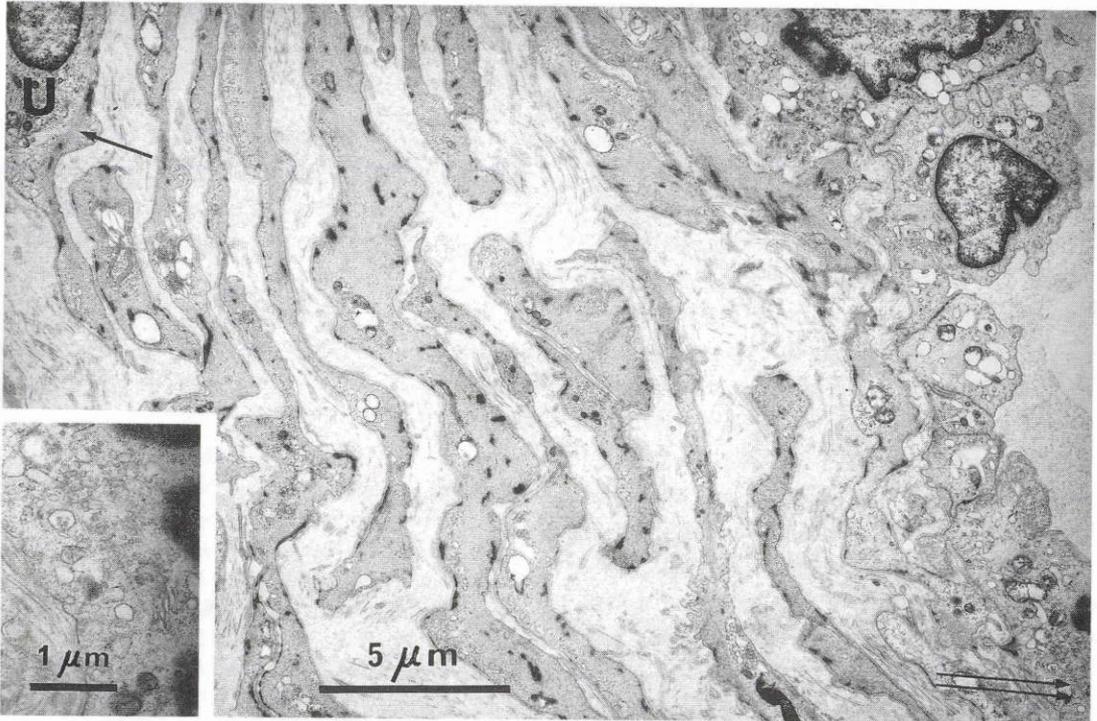


図11 周辺細胞に似た細胞(U)が中膜の外側に見られ、細胞内微小線維(矢印)は平
滑筋細胞側に位置している。スケールは5μmを示す。×5,000。挿入は二重矢印の部
(Striated fiber)の拡大を示す。×11,250,

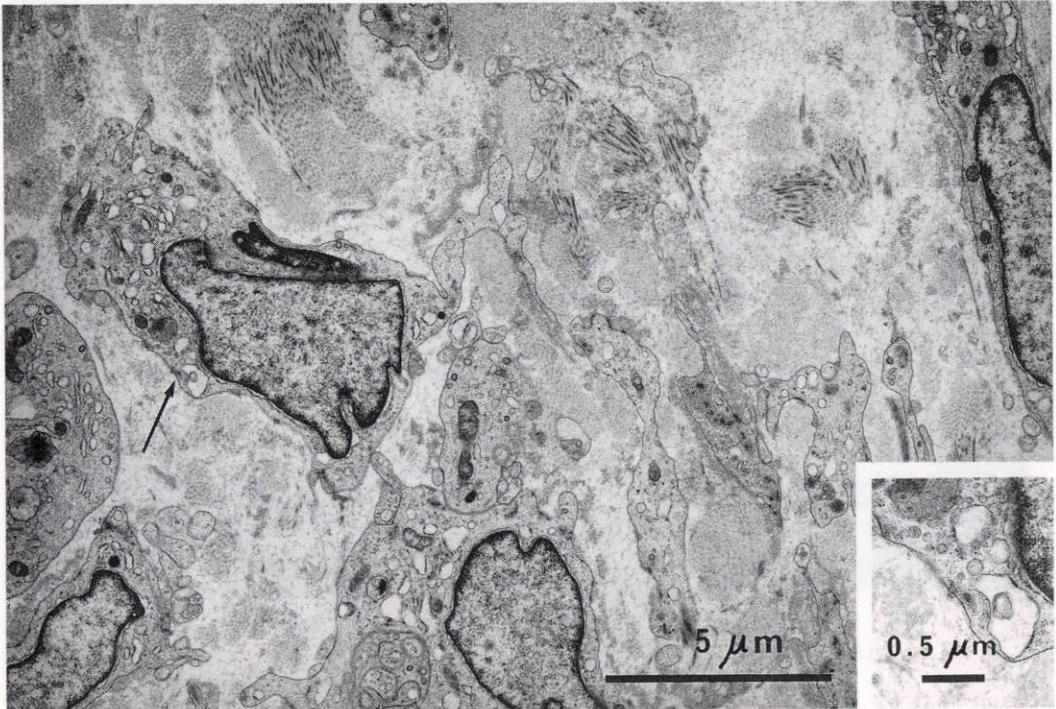


図12 核に切れ込みがあり不整で、細胞質内には dense body (矢印) を有する細胞の増殖が見られる。×6,000. 挿入は矢印の部の拡大×16,000.

ではなく、なんらかの意味を持っていることを示唆しているものと考えられる。走査型電顕像においては、紡錘形をした内皮細胞の高さに高低があり、配列が一定ではないのがみうけられ¹¹⁸⁾、内皮細胞の形が異なっているのは切片の切れた方向によると考えれば細胞の形によって血管内腔の大きさ及び中膜の厚さが異なるということは細胞の形が関係しているのではなく、細胞の配列、走行の違いと相関しているのかもしれない。

今回の研究で最も注目すべきと思われる所見は、血管周皮腫における腫瘍細胞に似た細胞の増殖である。この細胞(図12)は形態上は筋線維芽細胞と区別ができず、一方、線維芽細胞は適当な条件で培養すると Myoblast(筋芽細胞)へ転換する⁹⁾し、またこれ以外にも多様な形質転換能力が認められている¹⁰⁾。更に線維芽細胞は内皮細胞が産生放出する血小板由来成長因子様因子によって増殖し、種々の生理活性を持った細胞増殖因子を放出し、内皮細胞や平滑筋細胞や線維芽細胞それ自身の増殖を促す¹¹⁾だけではなく細胞増殖を抑制する因子の存在が証明されている¹²⁾。以上の機序は創傷治癒機転に重要な役割を果たしていると考えられて

る¹¹⁾が、このような異なる細胞間における相互作用の細胞生物学的機序が海綿状血管腫の組織において働いているかどうか、調べることは単なる良性腫瘍とは言えない海綿状血管腫の発生病理を考える上で意味のあることと思われる。

今回の検討で海綿状血管腫は構成している3つの細胞の内、1つだけの異常ではなく3つが腫瘍の組織形成に関与していると考えられ、過誤腫であることが強く示唆された。

文 献

- 1) Albert DM: Tumors: Nature and Biology, in Garner A and Klintworth GK (ed): Pathobiology of Ocular Disease. New York, Marcel Dekker, Inc, 580-581, 1982.
- 2) 秋田信宏, 佐賀徳博, 田川義継: 眼窩海綿状血管腫の3例. 臨眼 43: 1120-1121, 1989.
- 3) 小島道夫: 眼窩腫瘍の発生頻度, 太根節直編: 眼科 MOOK13, 眼窩疾患. 東京, 金原出版, 141-148, 1980.
- 4) 奥田親士, 大内円太郎, 中塚いつ子: 眼窩海綿状血管腫. 眼紀 31: 1103-1108, 1980.

- 5) **Garner A, Klintworth GK**: Orbit, Optic Nerve, and Lacrimal Sac Tumors, in Garner A and Klintworth GK (ed): Pathobiology of Ocular Disease. New York, Marcel Dekker, Inc, 763-766, 1982.
 - 6) **Kojimahara M**: Ultrastructural study of hemangiomas. 4. Cavernous hemangioma of the liver. Acta Pathol Jpn 36: 1477-1485, 1986.
 - 7) **Fawcett, DW**: A Textbook of Histology, 11th ed., Philadelphia, Saunders, 367-400, 1986.
 - 8) 大沢英一, 三木徳彦, 松山道郎: 眼窩血管腫の1例. 眼紀 29: 1025-1030, 1978.
 - 9) **Davis RL, Weintraub H, Lassar AB**: Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. Cell 51: 987-1000, 1987.
 - 10) **Faccett, DW**: A Textbook of Histology, 11th ed., Philadelphia, Saunders, 136-187, 1986.
 - 11) **Deuel TF**: Polypeptide growth factors: Roles in normal and abnormal cell growth. Ann Rev Cell Biol 3: 443-492, 1987.
 - 12) **Wang JL, Hsu Y-M**: Negative regulators of cell growth. Trends Biochem Sci 11: 24-26, 1986.
-