

— コメディカル・レポート —

## 腹膜由来の悪性孤立性線維性腫瘍における 免疫組織化学的考察

佐藤 真一, 長沼 廣, 村山 晴喜  
湯田 浩司, 高橋 堅治\*, 石田 文子\*  
佐々木 幸\*, 東岩井 久\*\*, 齋藤 晃\*\*  
村口 喜代\*\*, 小野寺 弘\*\*, 高屋 潔\*\*\*

### はじめに

孤立性線維性腫瘍は、中皮細胞由来の中皮腫と考えられるもので、比較的稀な腫瘍である。中皮細胞は、漿膜、いわゆる胸膜、腹膜、心膜及び精巣鞘膜の腔側に存在する。この細胞を発生母地とする中皮腫瘍は、限局性（孤立性）とびまん性に大別され、前者は孤立性線維性腫瘍と呼ばれており、その組織起源が問題となっている<sup>1)</sup>。後者は疫学的に石綿曝露が原因であると考えられている。

悪性の中皮腫瘍は、組織学的に上皮型 (epithelial type)、二相性あるいは混合型 (biphasic or mixed type) および肉腫型あるいは線維型 (sarcomatous or fibrous type) に分類される。今回、我々は腹膜由来と思われる悪性孤立性線維性腫瘍を経験し、その起源を検討するため他の症例をまじえ免疫組織化学的検索を施行し、若干の知見を得たので報告する。

### 対象および方法

**対象症例:** 68歳、女性  
**主訴:** 下腹部はり感  
**既往歴:** 50歳; 高血圧, 心房細動  
61歳; 脳内出血  
**家族歴:** 特筆すべきことなし  
**現病歴:** 平成6年6月近医にて下腹部腫瘤を指

摘され当院産婦人科紹介受診となる。下腹部に約20 cm 大の固い腫瘤を触知し卵巣腫瘍疑いとして諸検査施行された。末梢血液検査等からは特に異常認められず、CT, MRI 所見より変性を伴った子宮筋腫として同年7月に手術施行された。

**摘出標本:** 摘出された腫瘍 (図1) は20×18×15 cm 大の類円形で、重量は1,865 g, 断面は白色充実性のもので中心部は壊死に陥り、嚢胞上になっていた。

**組織所見:** H・E 染色上 (図2)、腫瘍は多数の slit 状の血管の増生とそれを取り巻くように増殖する腫瘍細胞からなり、多くの部分は striform pattern を示す紡錘型細胞の増殖を示し、一部は類円型細胞の増殖を示していた。中心部の壊死巣には核異型の強い腫瘍細胞を多数認め、核分裂像も多数散見された。一部には骨肉腫への分化も観察された。最終病理診断は悪性孤立性線維性腫瘍で、1年後に骨肉腫様部分が再発し、永眠した。



図1. 腫瘍断面肉眼像。断面は白色充実性のもので中心部は壊死に陥り、嚢胞上になっている。

仙台市立病院病理科

\* 同 中央臨床検査室 RI

\*\* 同 産婦人科

\*\*\* 同 外科

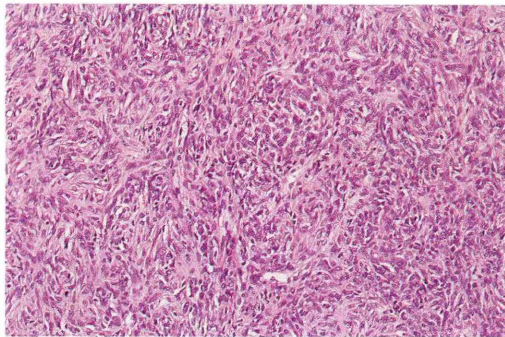


図2. 腫瘍組織像。多数の slit 状の血管の増生と、それを取り巻くように増殖する腫瘍細胞が認められる。(HE 染色, 中拡大)

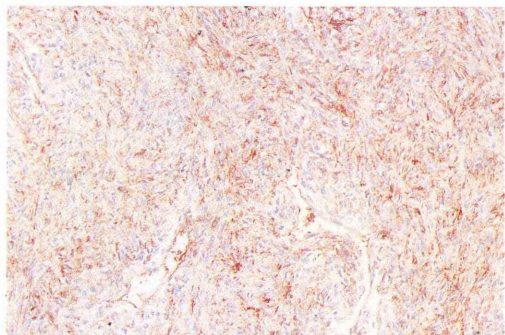


図3. 抗 CD34 抗体による免疫染色像。腫瘍細胞が染色されている。(中拡大)

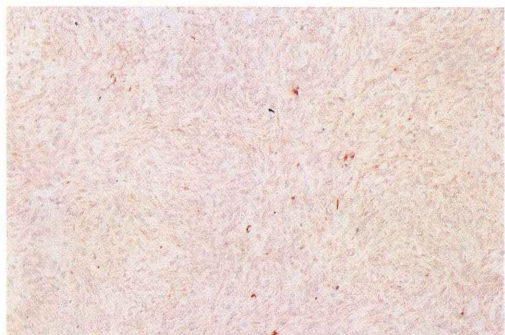


図4. 抗 CA125 抗体による免疫染色像。腫瘍細胞が染色されている。(中拡大)

**対照症例：** 卵巣漿液性嚢胞腺癌 1 例，子宮の腺腫様腫瘍 1 例，隆起性皮膚線維肉腫 1 例，悪性線維性組織球腫 1 例，皮膚線維腫 1 例，腫瘍化の認められない腹膜 4 例，の計 9 例を選んだ。

CA125
CD34
CYTOKERATIN
VIMENTIN
DESMIN
$\alpha$ -ACTIN
CEA
S100
第 VIII 因子関連抗原 (F VIII)
Chromogranin

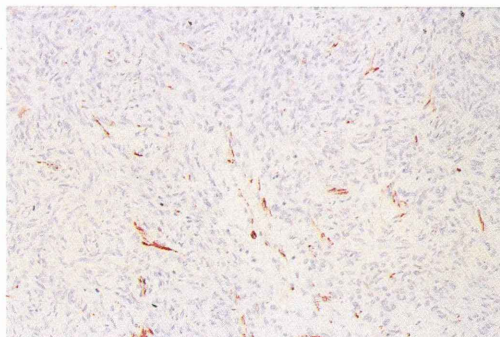


図5. 抗ビメンチン抗体による免疫染色像。腫瘍細胞が染色されている。(中拡大)

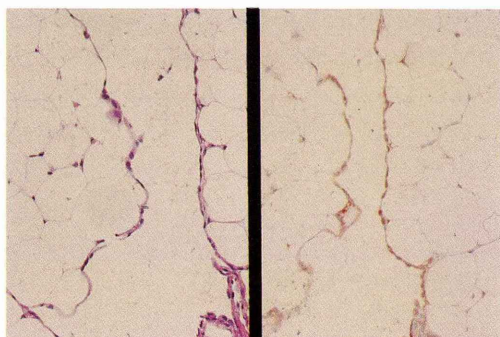


図6. 腹膜中皮細胞における染色像。左；HE 染色 (中拡大), 右；抗 CA125 抗体による免疫染色像。腹膜中皮が染色されている。(中拡大)

**材料：** 手術摘出された腫瘍組織あるいは組織を 10 倍希釈ホルマリンにて固定後，パラフィン包埋し，3  $\mu$ m で薄切した切片を用いた。

**免疫染色：** ABC 法を用いて免疫染色を施行し



表 2. 免疫染色結果

	悪性孤立性 線維性腫瘍	子宮腺腫 様腫瘍	卵巣漿液性 嚢胞腺癌	隆起性線維 肉腫	悪性線維性 組織球腫	皮膚線維腫	中皮細胞
CA125	3+	±	2+	—	—	—	+
CD34	3+	—	—	2+	—	—	—
CYTOKERATIN	—	3+	3+	—	—	—	+~3+
VIMENTIN	+	+	—	+	+	+	—~+
DESMIN	—	—	—	—	—	—	—
α-ACTIN	—	—	—	—	—	—	—
CEA	—	—	2+	—	—	—	—
S100	—	—	—	—	—	—	—
FACTOR-VIII	—	—	—	—	—	—	—
Chromogranin	—	—	—	—	—	—	—
Alb-PAS	—	+	—	—	—	—	+

た。使用した一次抗体を表 1 に示す。二次抗体には、ビオチン化抗マウス IgG, ビオチン化抗ラビット IgG, 三次試薬にはアビジン・ビオチン複合体を用い、発色には AEC (3-amino-9-ethyl-carbasol) を用いた。

粘液染色：アルシアン青-PAS を施行した。

## 結 果

染色結果の一覧を表 2 に示す。本腫瘍は CD34 (図 3) および CA125 (図 4) が強陽性、ビメンチン (図 5) が陽性であった。サイトケラチン, LCA, α-アクチン, デスミン, CEA, S-100, F VIII およびアルシアン青-PAS は陰性であった。卵巣漿液性嚢胞腺癌は, サイトケラチンが強陽性, CA125 および CEA が中等度陽性であり, 他は陰性であった。子宮の腺腫様腫瘍は, サイトケラチンが強陽性, ビメンチンが陽性, CA125 が弱陽性であり, 他は陰性であった。隆起性皮膚線維肉腫は, CD34 が中等度陽性, ビメンチンが陽性であり, 他は陰性であった。悪性線維性組織球腫は, ビメンチンが陽性であり, 他は陰性であった。皮膚線維腫は, ビメンチンが陽性であり, 他は陰性であった。腹膜中皮細胞は, 全例サイトケラチン, CA125 (図 6) およびアルシアン青-PAS が陽性, ビメンチンが陰性ないし陽性であり, 他は陰性であった。

## 考 察

孤立性線維性腫瘍は中皮由来の限局性中皮腫瘍と考えられていたが<sup>2)</sup>, 種々の検索によっても中皮細胞由来が明確でないとして孤立性(限局性)線維性腫瘍として表現されるようになった<sup>3)</sup>。しかし, いまだに中皮腫の一亜型との考えもあるため, さらに検索を加えた。本腫瘍の発生部位は胸膜が圧倒的に多く, 腹膜は極めて少ない。

中皮腫は病理診断が困難な腫瘍であり, 胸膜中皮腫は肺末梢性腺癌との, 腹膜中皮腫は卵巣漿液性嚢胞腺癌との鑑別が, 肉腫型中皮腫は軟部組織原発の肉腫との鑑別診断が問題となる。特に孤立性線維性腫瘍の組織像は多彩であり<sup>4)</sup>, 一つの腫瘍のなかでいくつかの組織形態がみられることはまれではない。線維芽細胞様の腫瘍細胞が示す patternless pattern, 血管周皮腫様の腫瘍細胞が示す staghorn pattern, その他 storiform pattern, epithelioid pattern 等種々の組織形態が混在することがある。腫瘍実質には良性例でも粘液腫状変性, 嚢胞形成がしばしばみられ, 悪性例では壊死, 出血もみられる。このような多彩さの故に孤立性線維性腫瘍の病理組織診断は困難を極める。そのため補助的手段として組織化学, 免疫組織化学等を用いての検索の必要性が生じてくる。

近年, 免疫組織化学による検索の普及および抗体の特異性の向上は, 腫瘍における特異性ならび

にその発生起源に新たな知見をもたらしている。中胚葉由来の漿膜は一層の扁平ないし立方上の中皮細胞に覆われ、その直下に中皮下層、その下層に漿膜下組織を持つ。一般的な中皮細胞の組織化学上の特徴として、サイトケラチン、ビメンチン、PAS、アルシアン青に対し陽性、CEA に対し陰性といわれている。しかし、中皮細胞における分化度により必ずしもサイトケラチンとビメンチンが同時に証明されるとは限らない。

孤立性線維性腫瘍に対する最初の免疫組織化学的検索は Said ら<sup>5)</sup> によるもので、彼らはびまん性悪性中皮腫ではサイトケラチンが陽性になるが、孤立性線維性腫瘍では陰性であると報告している。さらに、1994 年 Renshaw ら<sup>6)</sup> の胸膜由来の孤立性線維性腫瘍における CD34 発現の報告以降、同様の検討報告がなされている<sup>7-10)</sup>。本腫瘍は前述の如く CD34 陽性であることが特徴としてあげられるが、今回の検討で CA125 も陽性であった。CD34 は骨髄中の造血幹細胞に存在する細胞膜貫通型の糖蛋白で、正常組織では他に、小血管内皮細胞、血管・神経・筋・皮膚付属器周囲のある種の間葉系細胞に発現が認められる<sup>11)</sup>。腫瘍組織では、急性非リンパ性白血病のほか、種々の血管性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、軟部神経系腫瘍、類上皮肉腫等に発現が認められている<sup>11,12)</sup>。CA125 は、1981 年 Bast ら<sup>13,14)</sup> によって作成された卵巣漿液性嚢胞腺癌培養株に対するモノクローナル抗体 OC125 により認識される抗原であり、卵巣癌の腫瘍マーカーとして開発された。そして、卵巣漿液性嚢胞、チョコレート嚢胞等、良性の卵巣腫瘍、さらに正常子宮内膜、中皮細胞にも抗原性が認められることが知られている。以上のような知見から本症例と対照症例との免疫組織化学的鑑別は、表 2 より以下のように考えられる。CD34 陽性、サイトケラチンおよび CEA 陰性の結果より卵巣漿液性嚢胞腺癌が否定される。CA125 および CD34 陽性の結果より悪性線維性組織球腫が否定される。CA125、CD34 およびビメンチン陽性の結果より隆起性線維肉腫が否定される。デスミン、 $\alpha$ -アクチンおよび F VIII 陰性の結果より血管周皮腫が否定される。これに対して本症例は、CD34 およ

びビメンチンが陽性、サイトケラチン陰性と、これまで報告された孤立性線維性腫瘍の特徴を示したが、必ずしも中皮細胞由来を裏付けてはいない。

腫瘍の発生母地を考えた場合、中皮細胞はサイトケラチン、CA125 およびビメンチンが陽性、CD34 陰性で、さらに中皮細胞由来と考えられる子宮腺腫様腫瘍は、CA125 弱陽性、サイトケラチン強陽性、ビメンチン陽性、CD34 陰性で中皮細胞の特徴と合致している。この点に関して免疫染色上、本症例はサイトケラチンは陰性、CD34 が陽性であるが他は腹膜中皮細胞の特徴を示していた。すなわち、発生が腹膜中皮細胞としても、腫瘍内に骨肉腫成分がみられたことから、より間葉系の方向へと分化を示した可能性が推測されるが、今後さらに発生・分化に関して研究が望まれる。

最後に良悪性について若干ふれるが、福永ら<sup>15)</sup>によれば、腹膜由来の孤立性線維性腫瘍の報告は 16 例にすぎず、全例が病理学的に良性であった。本腫瘍は免疫組織化学的には孤立性線維性腫瘍の特徴を有し、核異型、核分裂像等が認められ、かつ転移、再発をおこしたことから明らかに悪性と判断される。再発時には骨肉腫成分の増殖浸潤が主体を成していたことから、孤立性線維性腫瘍そのものの悪性度については判断が難しい。しかし前述の如く、多数の像を示すことから、腫瘍全体の詳細な検討も必要であると思われる。

## 結 語

腹膜由来の悪性孤立性線維性腫瘍は極めてまれであり、他の腫瘍との鑑別に CD34、CA125 は有効なマーカーと思われた。さらに CA125 は、腺腫様腫瘍及び腹膜中皮細胞また本腫瘍にも反応したことにより新たな中皮腫瘍のマーカーの一つとして位置付けられる可能性も考えられた。

本稿の要旨は日本臨床衛生検査学会(1997年,名古屋)において発表した。

## 文 献

- 1) 河合俊明: 悪性中皮腫の病理. 病理と臨床 11: 1352-1360, 1996

- 2) Dalton W et al: Localized primary tumors of the pleura. *Cancer* **44**: 1465-1475, 1979
- 3) Briselli M et al: Solitary fibrous tumors of the pleura. *Cancer* **47**: 2678-2689, 1981
- 4) 横井豊治 他: 胸膜の孤立性線維腫瘍, 病理と臨床 **11**: 1361-1368, 1996
- 5) Said JW et al: Localized fibrous mesothelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Hum Pathol* **15**: 440-443, 1984
- 6) Renshaw AA et al: CD34 and AE1/AE3: Diagnostic discriminants in the distinction of solitary fibrous tumor of the pleura from sarcomatoid mesothelioma. *Appl Immunohistochem* **2**: 94-102, 1994
- 7) Van de Rijn M et al: Expressin of CD34 by solitary fibrous tumors of the pleura, mediastinum, and lung. *Am J Surg Pathol* **18**: 814-820, 1994
- 8) Westra WH et al: Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol* **18**: 992-998, 1994
- 9) Flint A et al: CD-34 and keratin expression distinguish solitary fibrous tumor (fibrous mesothelioma) of pleura from desmoplastic mesothelioma. *Hum Pathol* **26**: 428-431, 1995
- 10) Hanau CA et al: Solitary fibrous tumor: hitological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* **26**: 440-449, 1995
- 11) Traweek S et al: The human hepatopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* **96**: 25-31, 1991
- 12) Aziza J et al: Comparison of the reactivities of monoclonal antibodies QBEND10 and BNH9 in vascular tumors. *Appl Immunohistochem* **1**: 51-57, 1993
- 13) Bast RC et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Proc Am Asso Cancer Res* **21**: 207, 1981
- 14) Bast RC et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* **68**: 1331-1337, 1981
- 15) Fukunaga M et al: Malignant solitary fibrous-tumor of the peritoneum. *Histopathology* **28**: 463-466, 1996