

診 療

外陰に発生した化膿性肉芽腫 pyogenic granuloma の 1 例

熊本大学医学部産科婦人科学教室

(主任：岡村 均教授)

*国立熊本病院産婦人科

李 曉光 片 渕 秀 隆 松村小百合
田代 浩徳 福松 之敦* 岡村 均

A Case of Vulvar Pyogenic Granuloma

—A Clinicopathological Study—

Xiao Guang LI, Hidetaka KATABUCHI, Sayuri MATSUMURA, Hironori TASHIRO,
Yukitoshi FUKUMATSU* and Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

(Director: Prof. Hitoshi Okamura)

**Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto National Hospital, Kumamoto*

Abstract A case of a 36-year-old, gravida 1, para 1, Japanese woman with a vulvar pyogenic granuloma is described. A more than thumb-tip-sized, deep-red mass protruded on the prepuce. The lesion was histologically composed of large numbers of well-formed capillaries of various diameters in a fibro-myxoid stroma. The endothelial cells lining the capillaries were uniformly positive for estrogen receptor but negative for progesterone receptor on immunohistochemical staining. Superficial ulceration and inflammatory cell reaction were present. Deeper in the lesion, inflammation was slight and mainly monocyte-macrophage lineage cells had infiltrated. During the 6 years since the local excision, she has been well with no evidence of recurrence.

Key words: Pyogenic granuloma · Lobular capillary hemangioma · Vulva · Sex steroid hormone receptor · Macrophage

緒 言

化膿性肉芽腫 pyogenic granuloma は、皮膚および粘膜に発生する良性疾患で、その本態は毛細血管の増生からなる血管腫とされている¹⁾²⁾。一般に、口腔、手指や顔面に好発し¹⁾²⁾、生殖臓器にみられることは稀であるが、妊娠中³⁾⁴⁾や経口避妊薬の服用中⁴⁾に歯肉に出現するいわゆる“pregnancy tumor”あるいは“granuloma gravidarum”として産婦人科領域でも馴染みのある疾患である。その誘因として、外傷、感染あるいは内分泌的な因子が挙げられているが¹⁾²⁾、いまだ確定した説はみられていない。今回われわれは、36歳の女性の外陰部に発生した化膿性肉芽腫の1例を経験し、その

成因について検討したので報告する。

症 例

症例は1回経妊1回経産の36歳の主婦で、初経は12歳、以後月経は35日周期にて整順であった。既往歴として、23歳時に扁桃摘除術があり、31歳時の妊娠時に糖尿病を初めて指摘され、妊娠中にインスリン療法を受けたが、その後は放置していた。経口避妊薬の服用歴はなく、家族歴に特記すべきことはない。

現病歴：数年前から外陰部に掻痒感を自覚し、1992年9月にその引掻き傷からの出血がみられ、同時に外陰に腫瘤を触知した。その後の2カ月間に腫瘤の増大傾向がみられ、さらに疼痛を伴って

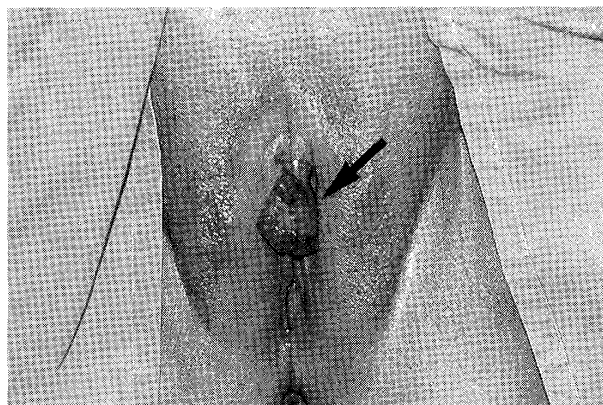


写真1 外陰腫瘍の肉眼所見
有茎性の超拇指頭大の表面不整の腫瘍(←)が陰核包皮の直上に認められる。

きたため、近医産婦人科を受診した。同医にて、その臨床経過ならびに肉眼所見から外陰部の悪性腫瘍が疑われ、同年11月16日、その精査を目的に熊本大学医学部附属病院産科婦人科を紹介され受診した。

臨床経過：初診時の診察では、肉眼で陰核包皮に発する長さ約5mmの茎を有する超拇指頭大の腫瘍が認められ、表面は不整で、暗赤色調を呈し、一部に出血を伴っていた(写真1)。触診で、両側の鼠径リンパ節の腫大はみられず、腔鏡診ならびに双合診にて内性器に異常はみられなかった。同年12月20日、外陰腫瘍の組織学的検索ならびに治療を目的に入院となった。

入院時、身長158.0cm、体重86.0kg、体温36.9℃、血圧118/70mmHg、脈拍78/分整であった。外陰部の腫瘍表面から採取した細胞診検査では悪性細胞はみられず、子宮腔部、子宮内膜の細胞診はそれぞれクラスI、陰性で、外陰腫瘍の生検にて、組織学的に化膿性肉芽腫の診断を得た。血液像、血液生化学では空腹時血糖値が270mg/dlであったことから、同院代謝内科を受診、精査の結果糖尿病の診断が得られたことから、食事療法とインスリンによる治療を開始した。腫瘍マーカーとして測定したSCC抗原、CEAに異常はみられなかった。また、尿培養にて *candida albicans* が同定され、抗真菌剤が投与された。その他胸部X線写真、IVP、膀胱鏡、直腸鏡検査にて異常は認められなかった。

同年12月24日、外陰腫瘍切除術を施行した。腫

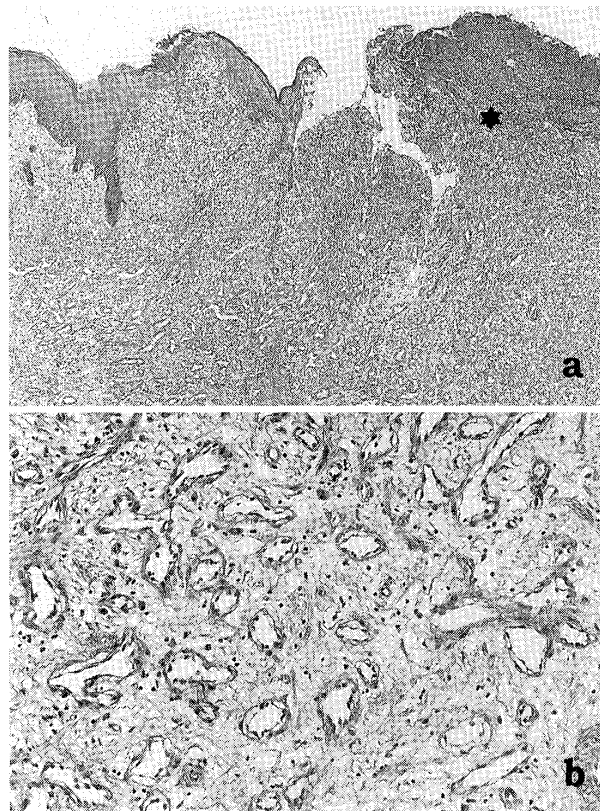


写真2 外陰腫瘍の病理組織学所見
摘出腫瘍の表面には潰瘍形成(★)がみられ(a)、表皮下には大小不同の無数の毛細血管と炎症細胞の浸潤した浮腫状の間質が観察される(b)。ヘマトキシリン-エオジン染色、×10(a)、×50(b)。

瘍の茎部で、陰核包皮下の正常結合組織より腫瘍を剥離し、肉眼的に暗赤色調を示す部分を完全に切除した。摘出した腫瘍は4.0×3.8×1.8cm、重量7.0gで、その本体の断面は均一、充実性で、淡黄色調であった。

病理組織学的所見：摘出標本のヘマトキシリン-エオジン染色では、腫瘍の茎の部位で正常の結合組織と毛細血管の増生した部分が区別され、腫瘍表面の重層扁平上皮の一部は脱落し、潰瘍形成が認められた(写真2a)。腫瘍を形成する毛細血管は大小不同で拡張を伴い、その間は浮腫状を呈し、線維芽細胞の増生と炎症細胞の著明な浸潤がみられた(写真2b)。炎症細胞は、腫瘍の表層では好中球を中心とし、リンパ球や形質細胞を伴う一方、深部では単核細胞が主体をなしていた。

免疫組織化学的染色では、第Ⅷ因子(DAKO)ならびにCD31(Biomed)で陽性を示す血管内皮からなる大小の毛細血管が明らかで(写真3a)、その

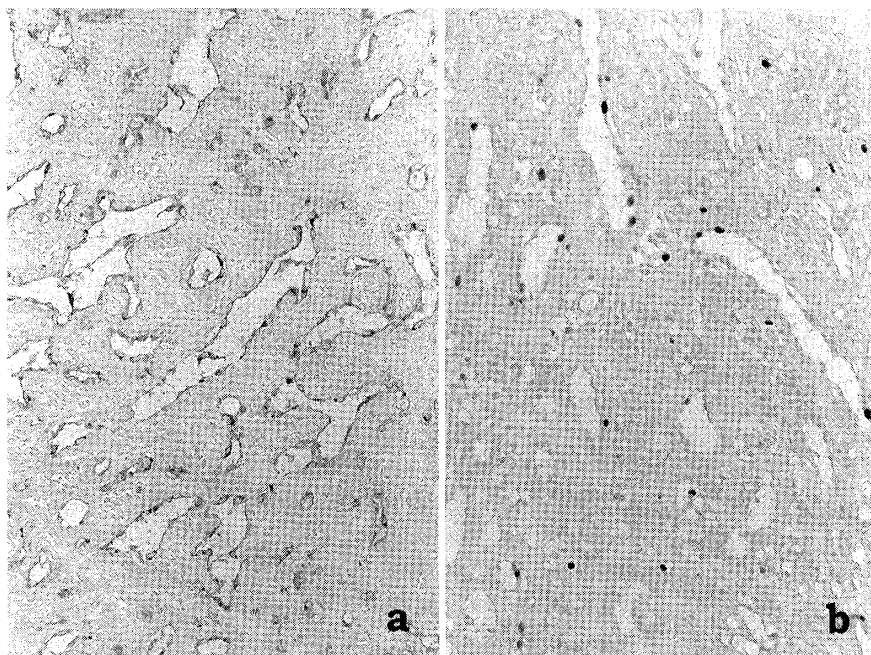


写真3 外陰腫瘍の免疫組織化学所見

腫瘍を構成する毛細血管の血管内皮細胞は第Ⅷ因子で一様に陽性を示し(a), かつ散在性に Ki-S1に陽性である(b). メチル緑染色, $\times 50$ (a), $\times 50$ (b).

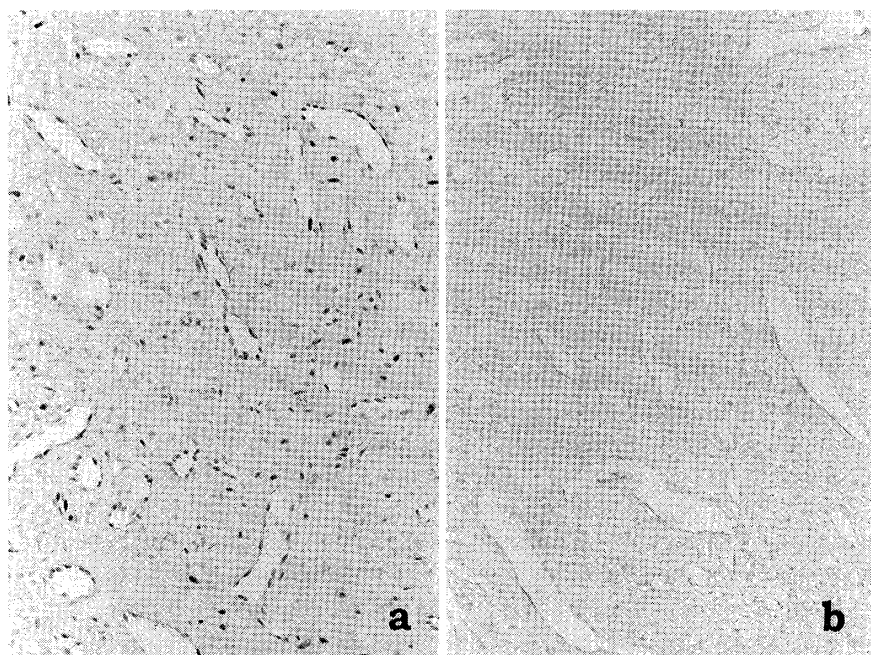


写真4 外陰腫瘍の免疫組織化学所見

血管内皮細胞はエストロゲン受容体陽性(a), プログステロン受容体陰性(b)を示す. メチル緑染色, $\times 50$ (a), $\times 50$ (b).

血管内皮の一部には核分裂の指標である Ki-S1 (DAKO)の陽性が散在性にみられた(写真 3b). また, 間質の線維芽細胞とともに血管内皮細胞にもエストロゲン受容体(ZYMED)の陽性像が認められたが, プログステロン受容体(ZYMED)は陰性で

あった(写真 4a, b). 病巣深部の間質に浸潤している炎症細胞のほとんどは CD68 (DAKO)に陽性を示す単球あるいはマクロファージで(写真 5a), 超微形態学的観察でも, 間質に在る単核の遊離状細胞が単球-マクロファージ系の細胞であることが

示された(写真 5b).

考 察

化膿性肉芽腫は皮膚および粘膜に発生する毛細血管の増生と炎症細胞の浸潤を主体とする良性疾患である¹⁾²⁾. 本疾患は, ウマにみられるボトリオミコーゼのヒトにおける発症として1897年に Poncet and Dor によって “botryomycose humaine” として初めて記載された³⁾. 1904年, Hartzell はこの疾患を肉芽腫性炎症を特徴とする感染であるとして pyogenic granuloma を提唱した⁶⁾. その後, 数々の名称で呼ばれてきたが, 1980年, Mills et al. が lobular capillary hemangioma として報告して以来, その本態は毛細血管腫であることが今日広く認識されている⁷⁾. Kerr による280例の臨床的検討では, 169例が粘膜に, 111例が皮膚に発生し, 歯肉, 口唇, 鼻腔, 舌, 手指, 顔面などが好発部位と報告されている⁸⁾. しかし, 生殖臓器におけるその発生は珍しく, 外陰の腫瘍では良性の充実性腫瘍のひとつとして分類されるものの⁹⁾, われわれの渉猟する限りでは, 外陰での報告はこれまでみられない.

本腫瘍は, 肉眼的に半球状又は有茎性の腫瘤を

形成し, 鮮紅ないしは暗赤色調を呈し, しばしば糜爛や潰瘍を伴い, 易出血性を示す. 大きさは数 mm~2cm のものが多く¹⁾²⁾, 無痛性で, 数週から数カ月の比較的短期間に増大するのがその特徴のひとつである¹⁾²⁾. 今回の症例も初めての外陰部の腫瘤感以来約2カ月間にその増大傾向を自覚し, 肉眼上も出血を伴っていたことから, 悪性腫瘍が否定し得なかった. 本腫瘍と鑑別すべき疾患として, 肉眼的には乳頭腫や線維腫, 組織学的には線維性血管腫, 血管内皮腫, 血管周皮腫, 悪性である血管肉腫, Kaposi 肉腫, あるいは扁平上皮癌や悪性黒色腫などが挙げられる¹⁰⁾.

化膿性肉芽腫の病因については, いまだに確定した説はないが, 外傷や感染, 内分泌的な因子などとの関連が指摘されている¹⁾²⁾. 本腫瘍の好発部位が上述したように外傷や感染を起こしやすい部位であり, 事実その約3分の1に外傷がみられる¹⁾. 本症例の既往歴には糖尿病があり, 尿中に *candida albicans* が同定された. 糖尿病による易感染性や皮膚掻痒感が外陰部の引掻き傷を招来し, 慢性炎症, そして血管腫を惹起した可能性も考えられる. 一方, 化膿性肉芽腫は一般に性差な

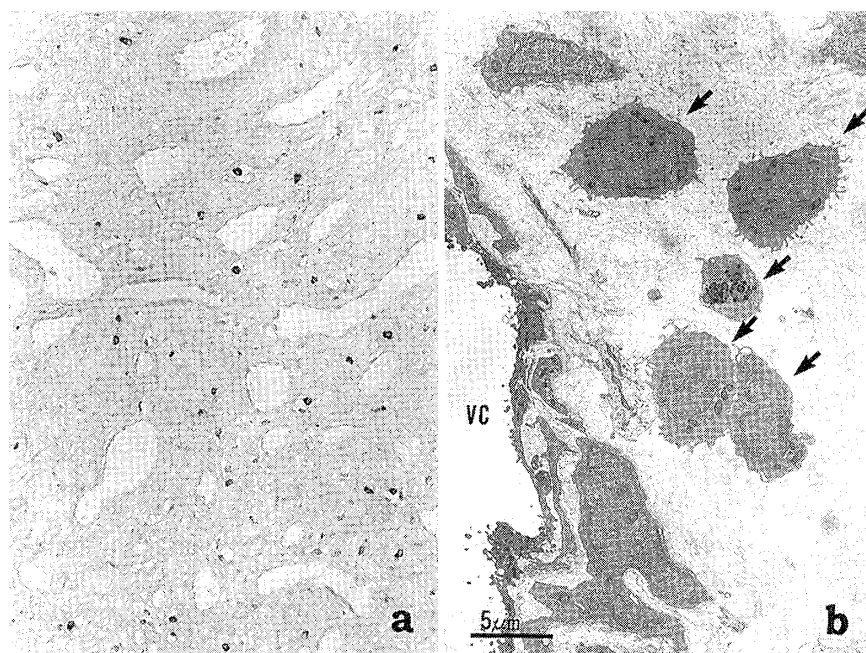


写真5 外陰腫瘍の免疫組織化学所見ならびに電子顕微鏡所見
毛細血管に存在する間質にみられる遊離状の単核細胞はCD68陽性で(a), 超微形態学的にも単球-マクロファージ系の細胞(◀)である(b). メチル緑染色, ×50(a), クエン酸鉛+酢酸ウラン染色, ×2,000(b), VC: 血管腔.

く全年齢層に発生するとされているが⁸⁾、妊娠や経口避妊薬の服用に関連して歯肉に出現するものがある。これは従来よりいわゆる“pregnancy tumor”あるいは“granuloma gravidarum”と呼ばれ³⁾⁴⁾、妊娠3カ月以降に出現し、分娩後に病巣の縮小や自然消失がみられ、次回妊娠時に再発するなど、性ステロイドホルモンに依存していることが推察される。しかし Nichols et al.の行ったステロイドホルモン受容体の免疫組織化学の検討では、6例の妊婦を含む21例の化膿性肉芽腫のすべての症例でいずれの受容体も陰性であることが報告されている¹¹⁾。一方、今回の症例では、エストロゲン受容体が腫瘍を構成する血管内皮細胞に陽性であることが示されたことから、その成因のひとつとしてエストロゲンも挙げられようが、先の免疫染色の施された21例の中には婦人科臓器に発生した症例は含まれておらず、この受容体の発現は腫瘍の発生する臓器によって異なる可能性があり、今後の症例の集積による検討が必要である。

本腫瘍の浮腫状の間質に浸潤する炎症細胞は、これまで好中球、リンパ球、形質細胞あるいは肥満細胞など種々の記載がみられる¹⁾²⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。最近、化膿性肉芽腫における誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)のmRNAの発現が報告され、血管内皮細胞、間質の円形細胞や紡錘形細胞がその産生細胞であることが示されている¹²⁾。一方、単球によるangiogenic factorの産生にはiNOSが関与していることが指摘されている¹³⁾。今回のわれわれの形態学的観察から、腫瘍に集簇する炎症細胞は単球-マクロファージ系の細胞であることが示された。この一群の細胞によるiNOSを介したangiogenic factorの産生が血管の新生とその拡張を惹起し、そのことが短期間に増大傾向を示す本腫瘍の一側面を表出していることが考えられる。さらに、増生した血管内皮細胞からもiNOSが産生され、腫瘍の形成に相乗的に作用しているのかも知れない。そして、従来より指摘されている他の炎症細胞の浸潤は今回の症例では腫瘍表面に限局していたことから、これは腫瘍における2次感染による炎症像を示しているのであろう。

治療は外科的に完全切除することであるが、腫瘍の基底部を残すような不完全な切除は、良性腫

瘍でありながら、再発を来す可能性がある¹⁴⁾。本症例は、切除後6年3カ月を経て、再発なく順調に経過している。

文 献

1. Enzinger FM, Weiss SW. Benign tumors and tumor-like lesions of blood vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW, eds. *Soft Tissue Tumors*. Third edition. St. Louis: Mosby, 1995; 579—626
2. Calonje E, Wilson-Jones E. Vascular tumors. Tumors and tumor-like conditions of blood vessels and lymphatics. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. Eighth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 889—932
3. McDonald RH. Granuloma gravidarum pregnancy tumor of the gingiva. *Am J Obstet Gynec* 1956; 72: 1132—1136
4. Mussalli NG, Hopps RM, Johnson NW. Oral pyogenic granuloma as a complication of pregnancy and the use of hormonal contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1976; 14: 187—191
5. Poncet A, Dor L. Botryomycose humaine. *Rev Chir* 1897; 18: 996—1003
6. Hartzell MB. Granuloma pyogenicum (botryomycosis of French authors). *J Cutan Dis Syph* 1904; 22: 520—525
7. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 471—479
8. Kerr DA. Granuloma pyogenicum. *Oral Surg* 1951; 4: 158—176
9. 片淵秀隆, 間部訓章, 中村正也, 福松之敦, 東矢俊光, 伊藤昌春, 岡村 均. 女性外陰部にみられる良性腫瘍: 囊胞性腫瘍と充実性腫瘍. 産婦人科治療 1991; 63: 362—367
10. Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 195—200
11. Nichols GE, Gaffey MJ, Mills SE, Weiss LM. Lobular capillary hemangioma an immunohistochemical study including steroid hormone receptor status. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 770—775
12. Shimizu K, Naito S, Urata Y, Sekine I, Kondo T, Katayama I. Inducible nitric oxide synthase is expressed in granuloma pyogenicum. *Br J Dermatol* 1998; 138: 769—773
13. Leibovich SJ, Polverini PJ, Fong TW, Harlow LA, Koch AE. Production of angiogenic activity by human monocytes requires an L-arginine/nitric oxide-synthase-dependent effector mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4190—4194
14. Bhaskar SN, Jacoway JR. Pyogenic granuloma-clinical features, incidence, histology, and result of treatment: report of 242 cases. *J Oral Surgery* 1966; 24: 391—398

(No. 8042 平11・4・5 受付, 平11・6・7 採用)