

●症 例

悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した肺類上皮血管内皮腫の1例

柳 重久 坂元 昭裕 坪内 拡伸 今井 光一
 今津 善史 三好かほり 有村 保次 京樂 由佳
 松元 信弘 芦谷 淳一 中里 雅光

要旨：症例は77歳女性。入院3カ月前より右側胸部痛と37度台の発熱が出現した。近医にて右胸水を指摘され、当科に入院した。胸部CTにて右胸水、右胸膜肥厚、両肺多発結節影を認めた。胸腔穿刺を施行したが原因が同定されず、診断目的に胸腔鏡下胸膜肺生検を施行した。HE染色にて、線維性に肥厚した壁側胸膜、臓側胸膜および肺実質に、多稜形ないし紡錘形を呈する腫瘍細胞が増生していた。未熟な血管腔形成や胞体内空胞を伴い、血管内増殖や肺胞腔内での乳頭状増生を認めた。免疫組織染色にて腫瘍細胞は第VIII因子関連抗原、CD31、CD34に陽性、Calretinin、WT-1は陰性であった。以上より肺類上皮血管内皮腫と診断した。肺類上皮血管内皮腫は悪性度の低い血管内皮由来の腫瘍で、稀な疾患である。胸膜肥厚を呈する症例にて悪性胸膜中皮腫と並び鑑別診断に含まれるべきである。

キーワード：肺類上皮血管内皮腫、悪性胸膜中皮腫、胸水、胸膜肥厚

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Malignant pleural mesothelioma,
 Pleural effusion, Pleural thickening

緒 言

肺類上皮血管内皮腫 (Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma; PEH) は血管内皮由来の稀な腫瘍である^{1)~5)}。多くの症例は無症状で、両肺多発結節影として発見されることが多い¹⁾。今回我々は、発熱と右側胸部痛を伴い、両肺多発結節影に加えて右胸水と右壁側・臓側胸膜肥厚を呈し、胸腔鏡下胸膜肺生検にて診断し得たPEHの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，女性。

主訴：右側胸部痛，発熱。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：狭心症。

喫煙歴：なし。

職業：専業主婦。アスベスト，粉塵吸入歴なし。家族にもアスベスト，粉塵吸入歴のあるものはなし。

現病歴：入院1年前より食欲不振が出現し，徐々に体重減少(10kg/1年)を来した。入院3カ月前に右側胸部痛，37度台の発熱が出現した。近医にて右胸水を

指摘され，右胸腔ドレナージおよびパニベナム・ベタミプロン (Panipenem/Betamipron; PAPM/BP) を投与された。発熱と右胸痛は軽快したが，胸水は消失せず，精査目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症：身長147cm，体重40kg，体温36.4℃，血圧135/72mmHg，脈拍80回/分・整，呼吸数18回/分。Performance Status (PS) 3。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸を認めず。表在リンパ節は触知せず。心音清。聴診上右肺野の呼吸音減弱を認める。ラ音なし。腹部異常なし。四肢に浮腫やチアノーゼなし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液生化学所見に異常はなかった。CRPとリウマチ因子が軽度上昇していた。またクオンティフェロンが陽性を示したが，喀痰抗酸菌は塗沫，培養ともに陰性であった。血清寄生虫抗体も陰性であった。腫瘍マーカーはProGRPが軽度上昇していた。

入院時画像所見：入院時胸部単純写真 (Fig. 1) では，右胸水と両肺多発結節影を認めた。胸部CT (Fig. 2) では両肺に最大径1cmの境界明瞭，辺縁は一部外に凸の形態を示す結節影を多数認めた。縦隔条件では右胸水と右胸膜の不整な肥厚を認めた。PET-CTではびまん性に肥厚した右胸膜に一致して異常集積を認め，肺内結節には集積はなかった (Fig. 3)。

入院後経過：原因不明の右胸水，右胸膜肥厚の精査の

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Sputum examination	
WBC	6,200/ μ l	CRP	0.87 mg/dl	Culture	Normal flora
Neut	58.6%	QFT	(+)	Acid-fast bacteria	Negative
Lymph	28.1%	ESAT-6	1.07 IU/ml	Cytology	Class I
Mono	10.6%	CFP-10	0.59 IU/ml	Pleural-effusion examination	
Eosin	2.2%	IgE	110 IU/ml	TP	3.9 g/dl
Baso	0.5%	RF	17.5 IU/ml	LDH	133 IU/L
RBC	$3.03 \times 10^6 / \mu$ l	ANA	20 \times	Glu	117 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	PR3-ANCA	10 EU	ADA	10.3 IU/L
Plt	$23.2 \times 10^4 / \mu$ l	MPO-ANCA	10 EU	Hyaluronic acid	30,200 mg/ml
Biochemistry		ACE	6.0 mU/ml	Culture	
TP	7.31 g/dl	Anti-parasite antibody	(-)	Acid-fast bacteria	Normal flora
Alb	3.51 g/dl	Arterial Blood Gas (room air)		Cytology	Class IIIa
BUN	9.3 mg/dl	PaO ₂	102 Torr		
Cre	0.59 mg/dl	PaCO ₂	38 Torr		
Na	139 mEq/L	pH	7.46		
K	4.6 mEq/L	Tumor marker			
Cl	101 mEq/L	CEA	2.1 ng/ml		
AST	18 IU/L	CYFRA	1.7 ng/ml		
ALT	15 IU/L	ProGRP	69.1 pg/ml		
LDH	167 IU/L	SCC	0.7 ng/ml		

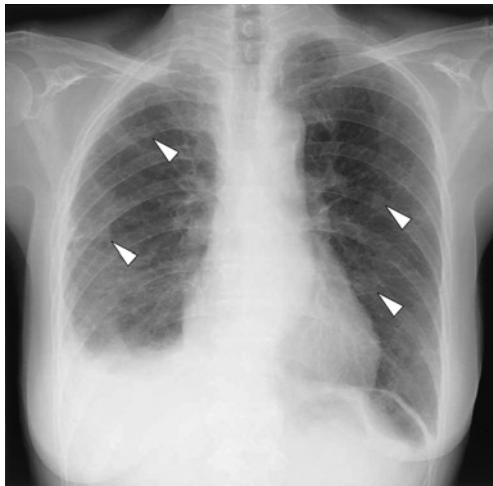


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows right pleural effusion and multiple nodular shadows in both lung fields (arrowheads).

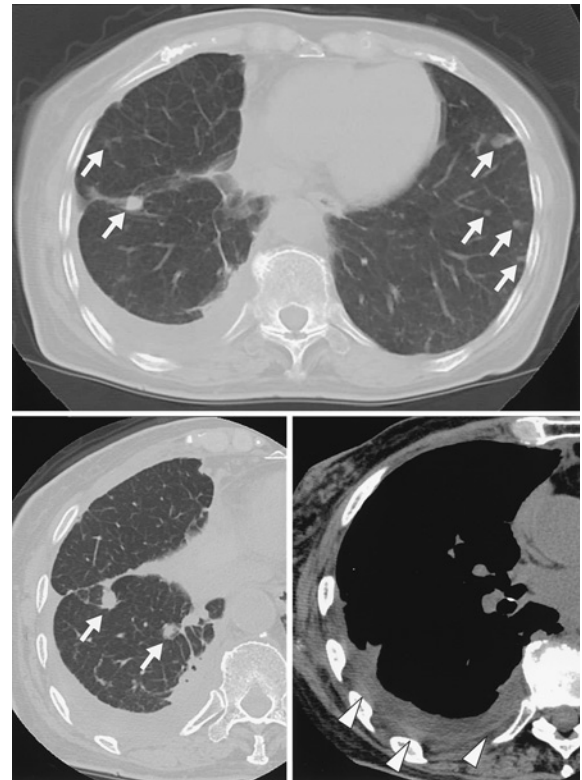


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows multiple nodular shadows in both lung fields (arrows), right pleural effusion, and right pleural thickening (arrowheads).

ため、右胸腔穿刺を施行した (Table 1). 胸水の性状は黄褐色透明の滲出性胸水であった. 微生物学的検査は陰性, 細胞診にてアスベスト小体を含め有意な所見は得られなかった. また画像所見より転移性肺腫瘍を鑑別に考え全身検索を行ったが, 胸郭外に異常はなく, 原発巣と考えられる病巣もなかった. 確定診断目的にて胸腔鏡下胸膜肺生検を施行した. 胸腔鏡にて, 壁側胸膜はびまん性に乳白色に肥厚し, 臓側胸膜上も多数の肥厚性病変を認めた (Fig. 4). HE 染色にて線維性に肥厚した壁側胸

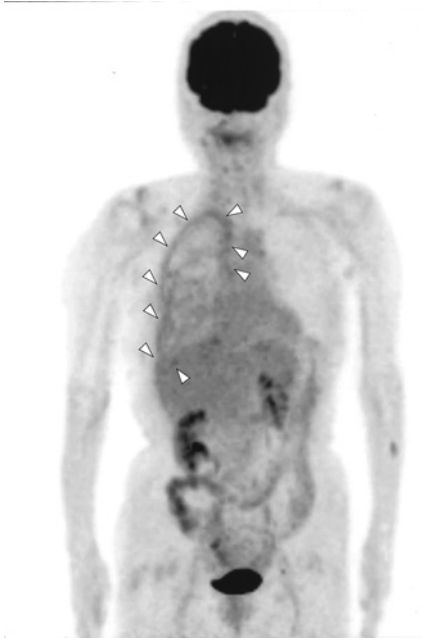


Fig. 3 FDG-PET scan on admission shows abnormal FDG uptake (SUV max early: 3.4, delayed: 3.4) on diffusely-thickened right pleura (arrowheads). No significant FDG uptakes were seen in multiple lung nodules.

膜と臓側胸膜および肺内に多発する1~2mm大の小結節を認めた(Fig. 5a, c). 肥厚した胸膜と肺結節内には、粘液様器質を背景に紡錘形腫瘍細胞が増生していた(Fig. 5b, d). 腫瘍細胞は好酸性の細胞質と、明瞭な核小体および中等度の核異型を呈する類円形から短紡錘形の核を有していた。一部で未熟な血管腔や胞体内空胞を形成していた(Fig. 5d)。さらに肺腔内における腫瘍細胞の乳頭状増生や血管内増殖を認めた(Fig. 5e, f)。アスベスト小体や核分裂像はなかった。免疫染色にて、腫瘍細胞は血管内皮マーカーであるCD31とCD34および第VIII因子関連抗原に陽性であった(Fig. 6a~c)。悪性胸膜中皮腫と鑑別するためのCalretinin, WT-1, および肺腺癌と鑑別するためのTTF-1, サイトケラチン(AE1/AE3, CAM5.2, CK5/6), BER-EP4, CEAはいずれも陰性であった(Fig. 6d~f)。以上の所見からPEHと診断した。PEHに対する有効な治療法は確立されていないこと¹⁾、本例はPSが不良であることから、本人と家族に説明した上で、best supportive careにて経過観察する方針とした。

考 察

PEHはborderline~low grade malignancyの血管内皮由来の腫瘍である。多くの症例は年単位で腫瘍径の増大を来し緩徐進行性であるが⁹⁾、一方では他臓器への

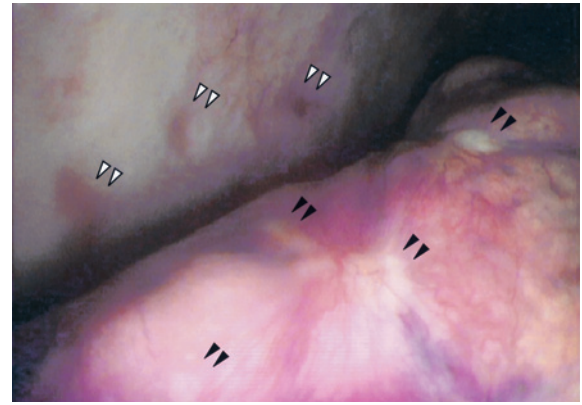


Fig. 4 Thoracoscopy demonstrated white thickened lesions in both the parietal (outlined arrowheads) and visceral pleura (solid arrowheads).

転移例も報告されている⁵⁾。PEHの報告数は90例程度と稀である¹⁾。

本邦で報告されているPEHは自覚症状に乏しく、7割強の症例が無症状にて発見されている⁴⁾。症状を呈しにくい要因として、本症は径2cm以下の肺内多発結節影を呈することが多いためと考えられる。一方、胸膜原発のEpithelioid hemangioendothelioma (EHE)も報告されており、これらの症例は全例で胸痛等の症状を呈している^{6)~10)}。本例は肺内病変に胸膜病変を伴っており、発熱と右側胸部痛にて発見された。抗生剤投与後に症状が軽快したことは胸腔内感染が合併していた可能性が考えられる。PEHは多中心性に発症することが多く、本例のように胸膜病変と肺内多発病変を呈する例では、多中心性にPEHが発症したのか、1つの病変から他の部位へ転移したのか、あるいは肺および胸膜病変が相互に直接浸潤しているのかの鑑別は容易ではない。病理組織所見にて血管内に腫瘍細胞を認めたことから、転移の可能性が示唆される。いずれが原発巣もしくは転移巣であるかについて、FDG-PETでは右胸膜病変のみに有意な取り込みを認めたものの、肺内病変はいずれも径が小さいため、その評価は困難である。

本例は胸部HRCTにて両肺多発結節影とともに、右胸膜肥厚と右胸水を認めた。PEHの典型的な画像所見は両肺あるいは片肺に認められる、直径2cm未満の境界明瞭な多発結節影であり、93例中82例(88%)で認められる¹⁾。また、単発の肺内結節は93例中8例(9%)の症例で認められ、胸水は93例中10例(11%)で報告されている¹⁾。胸膜原発のEHEについて、4例中2例に肺内結節の合併が報告されている¹⁰⁾。本例の鑑別疾患として、両肺多発結節影を呈した点からは転移性肺悪性腫瘍、サルコイドーシス等の肉芽腫性疾患、良性転移性平滑筋腫、結節性アミロイドーシスが、片側の胸膜肥厚と

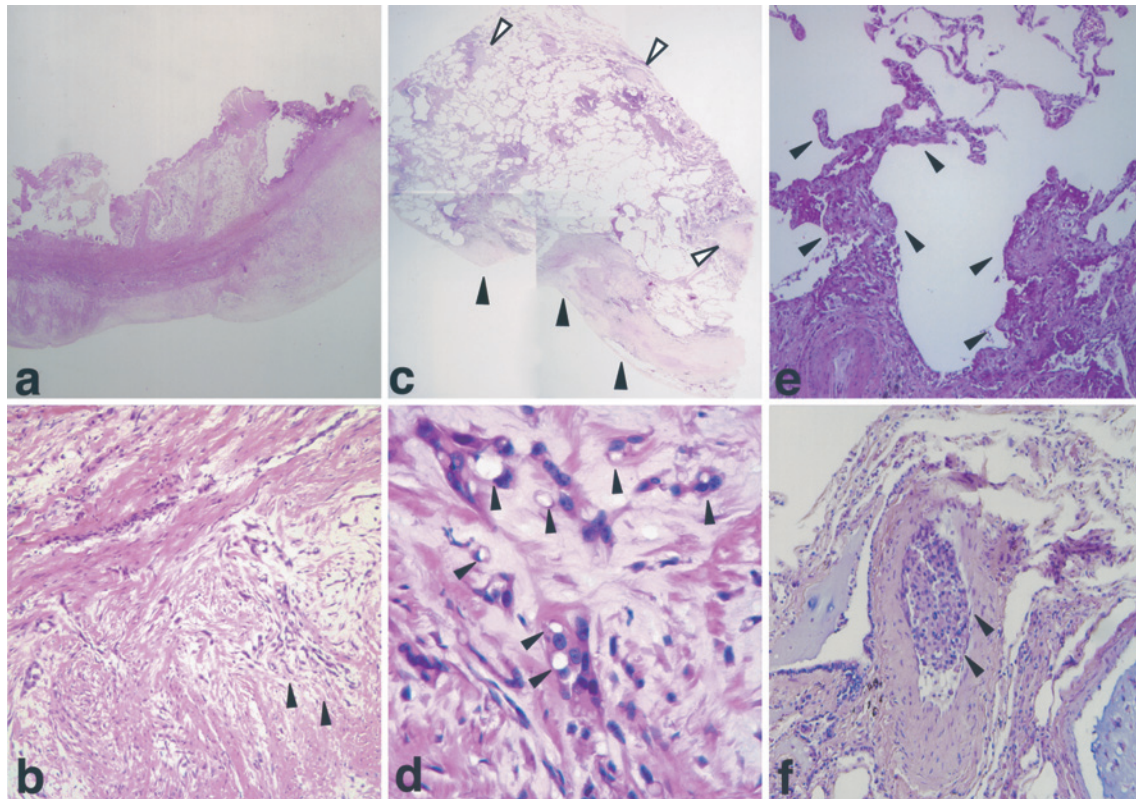


Fig. 5 A diagram of the histological features of the parietal pleura (a, b), visceral pleura (c, d), and lung specimens (c, e, f). (a) Fibrous thickening of the parietal pleura, $\times 10$. (b) Proliferation of tumor cells in the fibrosly-thickened parietal pleura (arrowheads), $\times 200$. (c) Fibrous thickening of the visceral pleura (closed arrowheads) and nodules in the lung parenchyma (open arrowhead), $\times 10$. (d) Proliferation of atypical, short spindle epithelioid cells in fibromyxoid stroma in the thickened visceral pleura. Intracytoplasmic lumens or immature vascular lumens are also seen (arrowheads), $\times 400$. (e) Tumor proliferation in a papillary fashion in the alveolar spaces (arrowheads), $\times 200$. (f) Vascular involvements of tumor (arrowheads), $\times 200$.

胸水を呈した点からは、悪性胸膜中皮腫、癌性胸膜炎、結核性胸膜炎、膿胸が挙げられる。本例は、①約1年で10kgの体重減少があった臨床経過、②片側の胸膜肥厚と胸水を呈したこと、③胸腔鏡所見で壁側胸膜の病変があったことから、特に悪性胸膜中皮腫との鑑別が重要であった。アスベスト曝露に関しては、本例は家族も含めた職業歴、環境曝露も含めて明らかではなかったが、Petersonらの報告では悪性胸膜中皮腫の曝露歴は約90%にとどまり¹¹⁾、問診のみで悪性胸膜中皮腫を除外することは難しい。悪性胸膜中皮腫の進展形式は通常原発巣から周囲への直接浸潤であるが、遠隔転移例の報告もある¹²⁾¹³⁾。本例のように肺内に多発結節影を呈した報告もされており¹³⁾¹⁴⁾、画像所見からも本例を悪性胸膜中皮腫と鑑別することは困難である。さらに、本例は胸腔鏡で、アスベストの親和性が高く悪性胸膜中皮腫の標的臓器である壁側胸膜¹⁵⁾に病変を認めたことも組織診断前の鑑別を惑わす結果となった。本例はHE染色でPEHに特徴

的な血管腔形成や胞体内空胞を形成があり、第VIII因子関連を含む血管内皮マーカーが陽性であったことからPEHと診断した。

PEHは通常、緩序に進行するが症例により予後に大きな差があり、平均4.6年と報告されている³⁾。11回の分割肺切除にて長期生存した例や¹⁶⁾、カルボプラチン+イリノテカンにて完全寛解が得られた症例の報告があるが¹⁷⁾、確立された有効な治療法はない¹⁾。PEHの予後規定因子について以下の報告がある。予後が悪い病態としてAminらは①有症状例や②胸水を伴う場合¹⁾、Baganらは血痰や血性胸水を伴う場合²⁾、Kitaichiらは①胸水を認めるもの、②腫瘍細胞の胸膜浸潤を伴う線維索性胸膜炎を呈する場合、③ spindle cellを認める場合⁴⁾を挙げている。胸膜への腫瘍浸潤は共通したPEHの予後不良因子であることから、本例は予後不良であると考えられた。

今回我々は、発熱と右胸痛を伴い、画像上胸膜肥厚と

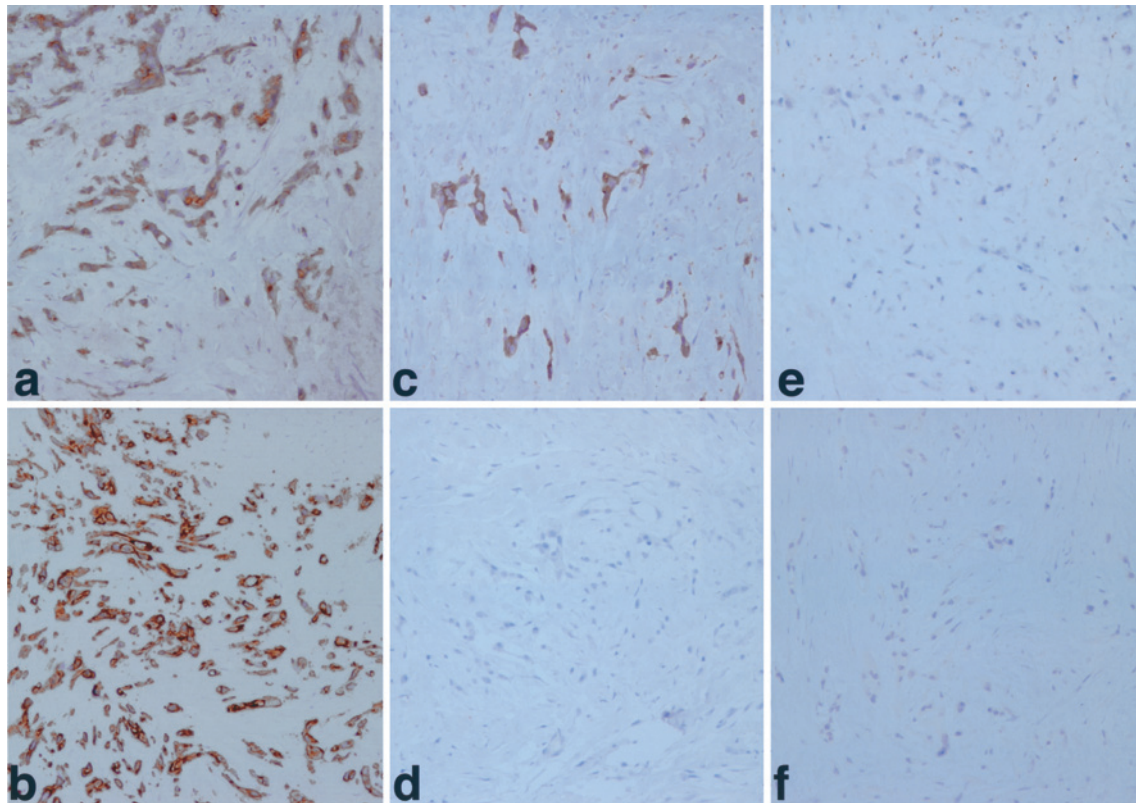


Fig. 6 Immunohistochemical staining of the tumor. Tumor cells were strongly positive for CD31 (a), CD34 (b), and factor VIII-related antigen (c), and negative for calretinin (d), WT-1 (e), and TTF-1 (f).

胸水貯留を呈したことで悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した PEH の 1 例を報告した。原因不明の胸水、胸膜肥厚を伴う症例においては癌性胸膜炎や悪性胸膜中皮腫とともに本症の鑑別診断に挙げ、胸腔鏡下胸膜肺生検等による組織診断と、血管内皮マーカーによる免疫染色を行うことが重要と考えられた。

謝辞：本例の診断につき、ご指導頂きました。産業医科大学医学部第一病理学教室橋本洋先生、エスアールエル宮崎事業所小坂裕之先生、ならびに独立行政法人国立病院機構宮崎東病院呼吸器外科枝川正雄先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Amin RM, Hiroshima K, Kokubo T, et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology* 2006; 11: 818—825.
- 2) Bagan P, Hassan M, Le Pimpec BF, et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2010—2013.
- 3) Cronin P, Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: An unusual case and a review of the literature. *Chest* 2004; 125: 789—792.
- 4) Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89—96.
- 5) Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT). An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983; 51: 452—464.
- 6) Lin BT, Colby T, Gown AM, et al. Malignant vascular tumors of the serous membranes mimicking mesothelioma. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1431—1439.
- 7) Bahrami A, Allen TC, Cagle PT. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma mimicking mesothelioma. *Pathol Int* 2008; 58: 730—734.
- 8) Zhang PJ, Livolsi VA, Brooks JJ. Malignant epithelioid vascular tumors of the pleura: report of a series and literature review. *Hum Pathol* 2000; 31: 29—34.
- 9) Yousem SA, Hochholzer L. Unusual thoracic mani-

- festations of epithelioid hemangioendothelioma. Arch Pathol Lab Med 1987 ; 111 : 459—463.
- 10) Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura : Clinical and radiologic features. Am J Roentgenol 2000 ; 175 : 1545—1549.
 - 11) Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. Cancer 1984 ; 54 : 951—960.
 - 12) Robinson BW, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1591—1603.
 - 13) Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma : evaluation with CT, MR imaging, and PET. Radiographics 2004 ; 24 : 105—119.
 - 14) 寺下 聡, 平野勝也, 平位知之, 他. 内視鏡的に消化管転移を診断しえた悪性胸膜中皮腫の1例. 日呼吸会誌 2009 ; 47 : 133—138.
 - 15) Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestosis-induced pleural disease. Clin Chest Med 1998 ; 19 : 311—329.
 - 16) Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, et al. Intravascular bronchoalveolar tumor. Cancer 1987 ; 60 : 2471—2475.
 - 17) Pinet C, Magnan A, Garbe L, et al. Aggressive form of pleural epithelioid hemangioendothelioma : complete response after chemotherapy. Eur Respir J 1999 ; 14 : 237—238.

Abstract

A case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma that required differentiation from malignant mesothelioma

Shigehisa Yanagi, Akihiro Sakamoto, Hironobu Tsubouchi, Kouichi Imai, Yoshifumi Imazu, Kahori Miyoshi, Yasuji Arimura, Yuka Kyoraku, Nobuhiro Matsumoto, Jun-ichi Ashitani and Masamitsu Nakazato

Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

A 77-year-old woman presented with a 3-month history of right chest pain and a low-grade fever. Right pleural effusion had been detected at another hospital. Her chest CT scan revealed right pleural effusion, right pleural thickening, and bilateral multiple lung nodules. No specific findings were obtained from an examination of the pleural effusion. Thoracoscopic pleural and lung biopsies were conducted. Histologically, the tumor had an infiltrative growth pattern in the fibrously-thickened parietal pleura, visceral pleura, and lung parenchyma. The tumor was composed of epithelioid and spindle cells, and in some sections, the tumor cells had intracytoplasmic vacuoles, and had formed an immature vascular lumen. Proliferation in a papillary fashion in the alveolar spaces and vascular involvement of tumor were also seen. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for factor VIII-related antigen, CD31, and CD34, and negative for calretinin and WT-1. The tumor was therefore diagnosed as pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH), which is a rare, low-to-moderate grade vascular tumor of the lung. This disease should be included in the differential diagnosis together with malignant pleural mesothelioma, in cases demonstrating unusual pleural thickening.