

●症 例

経気管支肺生検で診断し3年間観察しえた pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の1例

野口 真吾 矢寺 和博 西田 千夏
川波 敏則 石本 裕士 迎 寛

要旨：症例は18歳，男性．自覚症状はなし．健康診断での胸部X線写真にて数mm～1cm大の多発結節影を指摘されたために，産業医科大学病院呼吸器内科を受診した．経口抗菌薬を投与されたが陰影は改善せず，血痰が出現したため，精査目的で同科に入院した．入院後，気管支鏡検査にて左S5より経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）を施行し，病理所見にて細胞質内の空胞形成や空胞内に赤血球を認める，核異型性が増した腫瘍細胞を認めた．免疫染色では，これらの腫瘍細胞は血管内皮マーカーであるCD31，CD34，factor VIIIがいずれも陽性であったことから，pulmonary epithelioid hemangioendothelioma（PEH）と診断した．PEHは非常にまれな疾患であるが，TBLBで確定診断に至った症例の報告はこれまで国内外を含め3例のみである．若干の文献的考察を加えて報告する．

キーワード：経気管支肺生検，肺類上皮血管内皮腫，多発結節影，血痰

Transbronchial lung biopsy（TBLB），Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma（PEH），Multiple nodules，Hemoptum

緒 言

pulmonary epithelioid hemangioendothelioma（PEH）は，1975年DailとLiebowによって初めて報告¹⁾された疾患であり，きわめてまれな疾患である．確定診断に際しては外科的肺生検で診断された症例が大部分を占め，経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）により診断に至った報告は，我々の検索しえた範囲では国内外を含め3例^{2,3)}のみであった．今回，我々はTBLBで診断に至り，無治療で3年間観察しえたPEHの1例を経験したので，文献的考察を含めて報告する．

症 例

患者：18歳，男性．

主訴：血痰．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，薬剤・健康食品・漢方薬の使用なし．

職業歴：大学生．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：生来健康であり，2005年の健康診断時の胸部X線写真では異常を指摘されなかった．2008年5月，大学入学時の健康診断で施行された胸部X線写真で両肺に多発結節影を指摘されたため，近医を受診した．同院で経口抗菌薬セフカペンピボキシル（cefcape piv-oxil：CFPN-PI）の投与を受けたが陰影の改善は認められず，新たに血痰が出現したため，同年6月に精査目的で産業医科大学病院呼吸器内科に紹介され入院した．

入院時現症：身長165cm，体重46.7kg，体温36.4℃，脈拍76/分・整，血圧114/79mmHg，安静時SpO₂98%．意識清明，結膜に貧血・黄疸なく，表在リンパ節を触知せず．心音・呼吸音はともに正常であった．腹部，四肢，皮膚には特記すべき異常を認めず，神経学的異常所見も認められなかった．

入院時検査所見（Table 1）：軽度の貧血を認めた以外は特記すべき異常所見は認めなかった．喀痰の細菌学的検査では一般細菌や抗酸菌は認められず，喀痰細胞診でも悪性所見を認めなかった．

入院時胸部X線写真および胸部CT：入院時の胸部X線写真（Fig. 1A）では，両肺に数mm～1cm大の多発結節影を認め，胸部CT（Fig. 1B, C）では，左S5領域の比較的境界明瞭な径約1cmの結節影に加え，両肺

連絡先：野口 真吾

〒805-0855 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学病院呼吸器内科

(E-mail: sn0920@med.uoeh-u.ac.jp)

(Received 23 May 2011/Accepted 8 Nov 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,200/ μ l	TP	7.4 g/dl	CRP	0.07 mg/dl
Neut	56%	Alb	4.7 g/dl	RAPA	(-)
Lymp	31.90%	T-bil	0.4 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
Eos	4.60%	AST	18 IU/L	MPO-ANCA	(-)
RBC	456×10^4 / μ l	ALT	11 IU/L	B-D glucan	(-)
Hb	12.6 g/dl	ALP	211 IU/L	Aspergillus Ag	(-)
Ht	38.90%	γ -GTP	28 IU/L	Cryptococcus Ag	(-)
Plt	27.3×10^4 / μ l	LDH	131 IU/L	QuantiFERON	(-)
		BUN	11 mg/dl	ACE	10.5
Hemostasis		Cre		Sputum examination	
PT	12.4 s			Culture	normal flora
INR	1.06	Urinalysis		Cytology	class I
APTT	30.2 s	Protein	(-)		
		Sugar	(-)		
Tumor marker		Occult blood			
CEA	1.1 ng/ml		(-)		

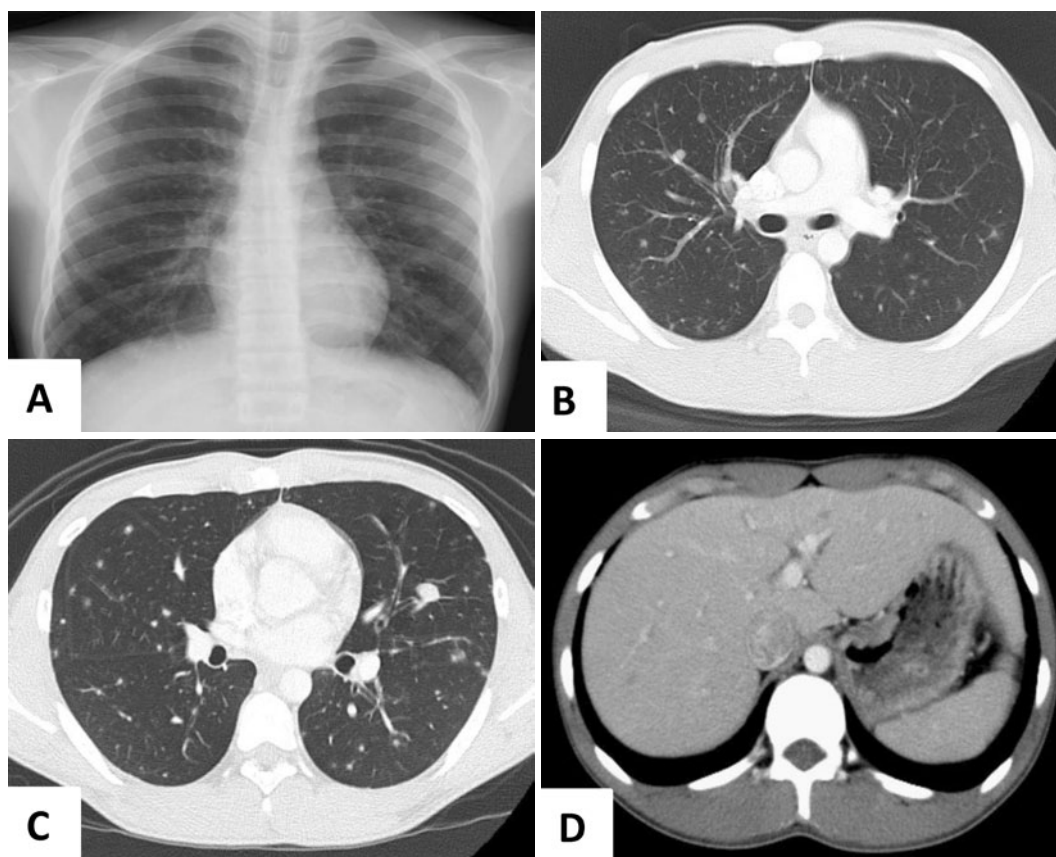


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission, showing multiple bilateral small nodules. (B, C) Chest computed tomography (CT) on admission, showing a well-defined nodule 1 cm in diameter in the left S5 (B) and random distribution of small nodules with ground-glass opacity in both lungs (C). (D) Abdominal CT on admission, showing ill-defined multiple low-density areas in the liver.

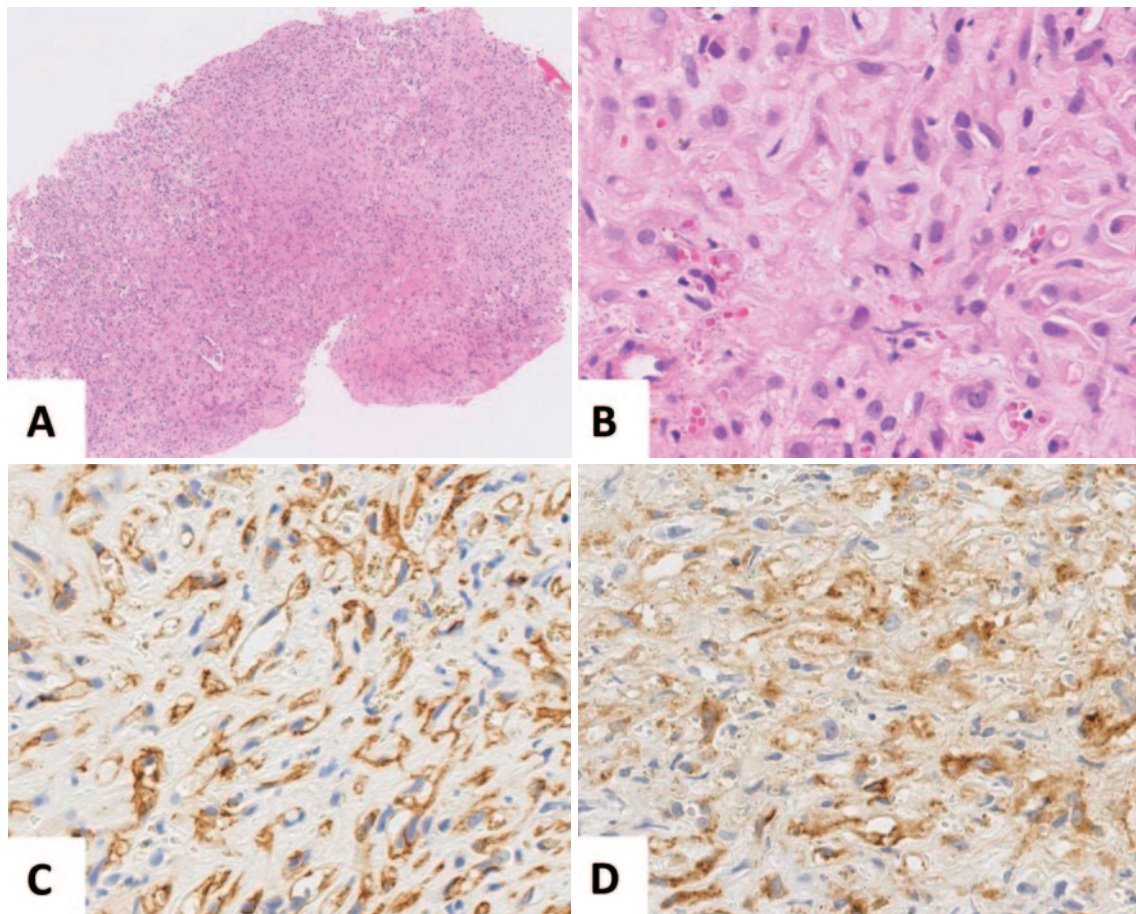


Fig. 2 (A, B) Histopathological findings of lung obtained by transbronchial lung biopsy, showing proliferation of epithelial-like cells with mild nuclear atypia and vacuoles in the cytoplasm and intracytoplasmic red blood cells, cartilage matrix-like views in the interstitium (hematoxylin and eosin staining, $\times 50$ (A), $\times 400$ (B)). (C, D) Immunohistochemical findings of the lung specimen. Tumor cells show positive staining for CD31 (C) and factor VIII (D) ($\times 400$).

びまん性でランダムに分布した数 mm 大の多発結節影を認めた。また、一部の結節周囲にはすりガラス状陰影を伴っていた。腹部 CT (Fig. 1D) では肝に境界不明瞭な 5 mm 以下の多発性の低吸収域が認められたが、その他の臓器には明らかな異常を認めなかった。頭部 CT、頭部 MRI、骨シンチグラフィでは明らかな異常所見を認めなかった。

入院後経過：入院第3病日に気管支鏡検査を施行した。内視鏡的に可視範囲には異常を認めず、左 S5 に認められた径 1 cm 大の結節影に対して TBLB を行った。病理所見 (Fig. 2) では、細胞質内の空胞形成や、空胞内に赤血球を認める核異型性が増した腫瘍細胞を認め、また、間質には軟骨基質様の所見を認めた。免疫染色では、これらの細胞は血管内皮マーカーである CD31, CD34, factor VIII がいずれも陽性であったことから、pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) と診断した。患者は検査後退院し、血痰に対してアドラミン

(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム) やトラネキサム酸 (tranexamic acid) などの止血薬内服による対症療法を受けながら無治療で経過観察となり、胸部画像上陰影の軽度悪化を認めるも血痰の症状なく 3 年が経過している (Fig. 3)。

考 察

PEH は、1975 年 Dail と Liebow らにより intravascular bronchioalveolar tumor (IVBAT) として最初に報告された疾患¹⁾である。1982 年、軟部組織に発生する特異な組織像を示す低悪性度の血管性腫瘍をまとめ、epithelioid hemangioendothelioma (EH) とする呼称が Weiss らによって提唱され、IVBAT も同一の腫瘍であることが報告された⁴⁾。

本疾患は、病理所見の特徴として、間質における硝子様ないし粘液状物質の存在や、細胞質内に境界明瞭な空胞を有する軽度の異型性を示す上皮様細胞の増殖を認め



Fig. 3 Chest radiograph (A), chest computed tomography (B, C) 3 years after the diagnosis, showing a slight increase in size of bilateral multiple small nodules in the lung.

る。また、免疫染色で、CD31, CD34, factor VIIIなどの血管内皮マーカーが陽性であることが特徴として挙げられる。さらに、核異型、核分裂像、紡錘形の腫瘍細胞の出現、壊死巣などがある場合は、臨床的に進行性の経過をたどるとされる⁴⁾⁵⁾。本症例は、TBLBの病理所見にて、好酸性胞体を有する上皮様細胞の増殖を認め、細胞質内空胞、胞体内赤血球や血管内皮マーカーであるCD31, CD34, factor VIIIが陽性であったことから、PEHと診断した。得られた組織内に明らかな壊死や核分裂像は認められなかったが、部分的に核異型の強い腫瘍細胞の所見が認められ、進行性の経過をたどる可能性が高いことが予測された。しかし、無治療による3年の経過では、軽度陰影の悪化を認めるも、自覚症状に関してはむしろ改善を認めている。

診断に関しては、本邦の報告⁶⁾によると、大部分が開胸下または胸腔鏡下肺生検により確定診断に至ることが多い。本症例ではTBLBのみで診断しえたが、TBLBでPEHとの診断が可能だった症例は、我々が調べた限りでは国内外を含めこれまで3例²⁾³⁾のみである。TBLBで診断される症例が少ない理由として、X線透視下の場合、病変が20mm以下の場合には検出率が下がる⁷⁾とされるが、本疾患では画像上、肺結節を呈する症例の半数以上が10mm以下の大きさ⁶⁾とされ、気管支鏡による生検のアプローチが困難であることが挙げられる。本症例も数mm大の結節影が大部分を占め、今回我々がTBLBを行った陰影も10mmの大きさであったが、胸部CTで左S5の結節へのB5気管支の走行が確認でき、鉗子がアプローチしやすかったことがTBLBにより診断に至った要因の一つと考えられた。

近年、本疾患の診断部位の評価において、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)が外科的切除部位の評価に有効であったと報告されている⁸⁾。本症例ではFDG-PETは施行していないが、FDG-PETがTBLBでアプローチすべき病変の評価手段となりうる可能性が示唆される。

本症例では当科初診時に血痰を認めたが、本邦の報告では自覚症状は少ないとされ、岩嶋らの報告⁹⁾では72.9%が無症状であった。気管支鏡による観察では可視範囲に明らかな異常所見を認めなかったが、TBLBで診断に至ったことから、腫瘍が気管支内腔に進展していた可能性が推測される。このことは、本疾患が既存の肺胞構造を破壊することなく増殖し、肺胞腔を通じて広がり、腫瘍の血管浸潤や気管支内進展も観察されるとする報告²⁾と一致する所見である。PEHの肺外病変としてCT上で20%に肝病変を認めた¹⁰⁾とする報告があり、本症例で認められた腹部CT上の肝の境界不明瞭な5mm以下の多発性の低吸収域病変に関しては、同一の病変の可能性も考えられたが、今回病変の病理学的検索を行っていないことや、初回CT以降は指摘できずPEHの肝病変として考察することは困難と考えられた。

そのほか、軟部組織や骨、まれではあるが皮膚、リンパ節、脳などでの発生報告¹¹⁾があるものの、本症例では頭部CTや頭部MRI、骨シンチグラフィでは明らかな異常所見は認めなかった。

PEHの治療に関しては、これまでに有効な治療法はないとされている。切除可能であれば外科的切除が行われるものの、多発結節影を呈することが多いため、多くは外科的切除の適応外とされる。このため、対症療法などで経過観察されることが多い。本症例も血痰の症状はあったものの止血剤内服で軽快している。本症例の予後に関してはさまざまな報告があり、平均生存4.6年とする報告¹⁰⁾や、初診時に症状がある症例では予後不良であったとする報告¹²⁾がある。診断確定後、無治療で3年経過している本症例は、胸部画像上軽度陰影の悪化を認めているが止血薬投与のみで血痰の自覚症状が消失しており、今後も嚴重な経過観察が必要と考えられる。

比較的若年者において肺野多発結節影を認めた場合、頻度は低いものの本疾患を鑑別疾患の一つとして考慮する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
- 2) 横田良一, 早乙女一男, 船井哲雄, 他. 経気管支肺生検 (TBLB) にて確定診断された類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma) の一例. *日胸臨* 1997; 56: 502-6.
- 3) 三輪千尋, 渡辺 恭, 白石 守, 他. 経気管支肺生検で診断した pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *気管支学* 2010; 32: 72-77.
- 4) Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
- 5) 福永真治. 中間悪性および悪性血管性腫瘍の臨床病理. *病理と臨* 2005; 23: 1297-302.
- 6) 花田伸英, 生井世雄, 小林千里, 他. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の一例—本邦の報告例を含めた臨床的検討—. *日呼吸会誌* 2003; 41: 144-9.
- 7) 小山 良, 金子昌弘, 土田敬明, 他. CT ガイド下気管支鏡検査で確定診断が得られた類上皮血管内皮腫の1例. *気管支学* 2010; 32: 67-71.
- 8) Watanabe S, Yano F, Kita T, et al. F-FDG-PET/CT as an indicator for resection of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 521-4.
- 9) 岩嶋大介, 小林 淳, 八木 健, 他. 住民健診で発見された Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の一例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 595-9.
- 10) Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IV-BAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 51; 1983: 452-64.
- 11) Yanagawa H, Hashimoto Y, Bando H, et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor with skin metastases. *Chest* 1994; 105: 1882-4.
- 12) Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al: Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with spontaneous regression. *Eur Respir J* 1988; 12: 89-96.

Abstract

A case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma diagnosed by transbronchial lung biopsy

Shingo Noguchi, Kazuhiro Yatera, Chinatsu Nishida, Toshinori Kawanami, Hiroshi Ishimoto and Hiroshi Mukae

Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

An 18-year-old Japanese man admitted to our hospital for an evaluation of bilateral multiple small nodules revealed by a chest X-ray during a medical examination. He experienced hemoptysis, and treatment with oral antibiotics was ineffective symptomatically and radiographically. His chest computed tomography (CT) demonstrated randomly distributed bilateral multiple small pulmonary nodules. Pathological findings of the specimens obtained by transbronchial lung biopsy (TBLB) from left S5 revealed a proliferation of epithelium-like tumor cells with mild nuclear atypia, vacuolated cytoplasm, and intracytoplasmic red blood cells in them. The cells were also positive for CD31, CD34, and factor VIII. From these pathological features, a diagnosis of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) was made. He had been treated only with oral hemostatic agents that made his symptoms of hemoptysis disappear, and his chest radiographic findings had shown only a slight increase of bilateral multiple nodules, small in size, three years after the diagnosis. The cases with PEH diagnosed only by TBLB are rare, and we speculate that the size and location of pulmonary nodules in relation to the accessibility of transbronchial biopsy forceps via fiberoptic bronchoscopy may be important for the diagnosis of PEH by TBLB.