

●症 例

経過中に出産を経験した肺類上皮血管内皮腫の1例

森下めぐみ 大野 康 柳瀬 恒明
伊藤 文隆 遠渡 純輝 湊口 信也

要旨：症例は34歳，女性。職場の健診にて胸部X線写真上，肺野異常影を認め，胸腔鏡下肺生検にて肺類上皮血管内皮腫（pulmonary epithelioid hemangioendothelioma：PEH）と診断した。PEHは血管内皮細胞由来のまれな腫瘍であり，我が国における報告は現在までで自験例を含め66例程度である。本疾患は比較的緩徐な経過をとることが多いが，時に急速な経過をたどることがある。本症例では診断確定後に妊娠，出産を経験し，その後も明らかな増悪を認めず現在約5年半が経過している。

キーワード：肺多発結節影，肺類上皮血管内皮腫，IVBAT

Multiple nodular shadows of the lung, Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma,
Intravascular bronchioloalveolar tumor

緒 言

現在，肺類上皮血管内皮腫（pulmonary epithelioid hemangioendothelioma：PEH）という疾患概念でとらえられている症例について，1975年にDailらは，若年女性に多発し，肺の多発結節影を呈する肺腫瘍20症例をまとめ，類上皮細胞の形態をもち血管侵襲性の強い特徴から，この腫瘍に対して肺胞上皮由来の腫瘍としてintravascular bronchioloalveolar tumor（IVBAT）という名称を提唱した¹⁾。その後1979年にはCorrinが電顕的観察によりこの腫瘍細胞内にWeibel-Palade bodyを証明し²⁾，さらに1981年にはWeldon-Linneらが免疫組織化学的に腫瘍細胞内に第8因子関連抗原が存在することを証明し³⁾，本腫瘍が血管内皮細胞由来であると考えられるようになった。一方，1982年Weissらは，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に対してepithelioid hemangioendothelioma（EHE）と命名し，肺に発生したものはIVBATと同一であることを報告した⁴⁾。そうした経緯をふまえて，現在ではEHEのうちで肺に発生したものをPEHと呼ぶのが一般的となっている。

我が国でのPEHの最初の報告は，1980年の田口らの剖検例である⁵⁾。以来，我々の検索しえた限りでは自験

例も含め66例程度と，非常にまれな疾患である。また，本疾患は若年女性にも多く発症するが，経過中に出産を経験した症例の報告はない。

今回我々は，健診にて胸部X線写真上，肺野異常影を指摘され，胸腔鏡下肺生検にてPEHと診断後，出産を経て明らかな増悪を認めなかった1例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：34歳，女性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

既往歴：特発性過眠症（約10年前から）。アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎あり。

家族歴：結核家族歴なし。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵吸入歴なし。ペットなし。居住は新築。職業は事務員。

現病歴：2008年7月に職場の健診にて胸部X線写真上右上下肺野に10mm大の結節影を指摘され，近医での胸部CT上両肺野に多発結節影を認めたため，精査目的にて岐阜大学医学部附属病院に紹介となった。

受診時現症：血圧96/68mmHg，脈拍74/min。経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気）。意識は清明でチアノーゼなく，ばち状指も認められず。結膜に貧血，黄染なし。頸部リンパ節触知せず。胸部聴診音異常なし。腹部所見なし。

検査所見：末梢血液像，尿検査，各種腫瘍マーカーでは異常を認めず，肺機能検査も正常であった。血液生化学ではT-chol（226mg/dl），HDL-chol（77mg/dl）が軽

連絡先：森下 めぐみ

〒501-1194 岐阜市柳戸1-1

岐阜大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: megumilk19790320@yahoo.co.jp)

(Received 19 Dec 2013/Accepted 30 Apr 2014)

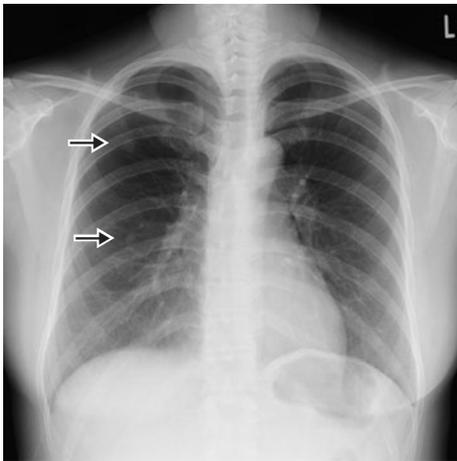


図1 初診時胸部X線写真. 右上肺野に直径10 mm大の結節性陰影を認めた.



図2 初診時胸部CT写真. 両側肺野に最大径8 mm大の境界明瞭で円形～分葉状の多発小結節を認めた. 内部には明らかな脂肪や石灰化, 空洞形成は認めなかった.

度の上昇を認めた.

胸部X線写真では, 右上肺野に直径10 mm大の結節性陰影を認めた(図1). 胸部CT写真では, 両側肺野に最大径8 mm大の境界明瞭で円形ないし分葉状の多発小結節を認めた. 内部には, 明らかな脂肪や石灰化, 空洞形成は認めなかった. また縦隔, 肺内リンパ節, およびその他の部位にも有意な腫大リンパ節, 病的な胸腹水貯留は認めなかった(図2).

以上より転移性肺腫瘍を疑い, 2008年9月11日FDG-PET/CTを施行した. PET/CTでは, 両側肺野の結節性病変への異常集積像はみられず, 全身像にて原発巣を示唆するようなFDGの異常高集積像は認められなかった.

婦人科領域, 乳腺領域においても腫瘍性病変は認められず, 2008年12月9日胸腔鏡下肺生検を施行した.

胸腔鏡下肺生検所見: 右上葉, 右下葉の計2ヶ所より生検施行. 切除された結節は, 境界明瞭, 灰白色調から黄色調を呈しており, 硬な腫瘍であった.

病理組織学的所見: 結節の中央部は硝子化, 一部凝固壊死を伴い細胞成分に乏しく, 結節辺縁では, 硝子様基質に索状ないし小胞巣状に腫瘍細胞が分布し, 肺胞腔置換性の増殖を示した(図3A). 腫瘍細胞は軽度から中等度の核異型を示し, 胞体内空洞が認められた(図3B). また, 免疫組織化学的に, 腫瘍細胞はCD31陽性, CD34陽性, 第8因子陽性を示し(図3C), 本腫瘍は血管内皮由来と考えられた. 増殖能のマーカーであるMIB-1 indexは比較的細胞量の多い結節辺縁部分の腫瘍組織において5%前後であり, 悪性度は低あるいは中間悪性度と思われた.

以上より, PEHと診断した. 本疾患の有効な治療法が

確立されていないことと, 病理所見で低悪性度の腫瘍と判断されたため, すぐには化学療法を行わずに, 明らかな増悪が認められた場合に化学療法を考慮するという方針で経過をみることにした. その後, 挙児希望があり, 約3年半後の2012年6月に帝王切開で双子を出産し, 現在, 全経過で5年半, 出産後約1年半が経過しているが, 腫瘍の明らかな増大傾向は認めておらず, 現在も無治療経過観察中である.

考 察

PEHの我が国での発症年齢は15歳から78歳までの報告があり, 40歳代に多く発症している. 男女比は女性が80%を占めるとする報告がある一方で, やや男性に多いとする報告もあり一定の見解はないが, 我々が検索しえた2004年以降の自験例を含む報告例16例においては6:10とやや女性に多い傾向にあった.

発見時の症状は16例中15例が無症状であった. 中野らの報告でも我が国では発見時無症状の者が70%を占めたとする一方, 海外の報告例では無症状者は35.4%にすぎず, 咳嗽, 血痰, 咯血, 胸痛や呼吸困難といった症状がみられる例が多いようである⁶⁾.

胸部画像所見では, 一側性多発結節影や孤立結節影を呈する報告例もあるが, 多くは本症例のように両側性の多発結節影で, 径は数mm大から20mmまでがほとんどである. 今回の我々の検索でも16例すべてが多発結節影で発見されており, 結節径も2例を除いて14例で20mm以下であった^{7,8)}. 画像的な鑑別疾患として多発結節影を呈する転移性肺腫瘍, 肉芽腫性疾患, 結節性肺アミロイドーシス, 珪肺症などがあげられるが, 画像所見の

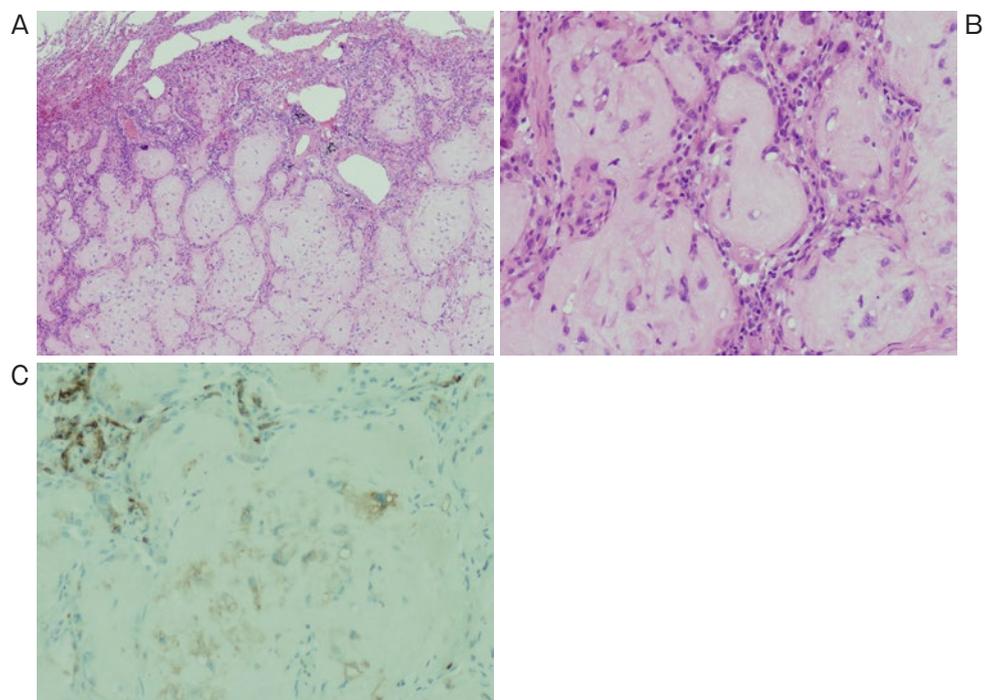


図3 (A) 結節の中央部は細胞成分に乏しく硝子化を伴い、辺縁では細胞成分が豊富であった [hematoxylin-eosin (HE), ×50]. (B) 腫瘍細胞は胞体内空胞を伴っていた (HE, ×200). (C) 腫瘍細胞は血管内皮細胞のマーカーである CD31 陽性を示した (×200).

みでの鑑別は困難なことが多い。

診断は病理組織学的になされることが必須で、外科的肺生検（開胸肺生検，胸腔鏡下肺生検）が行われることが多い。しかし，近年気管支鏡検査の技術の進歩に伴って経気管支肺生検（TBLB）で診断に至る例もみられるようになってきており，我々の検索した16例中3例がTBLBによる診断症例であった^{9)~11)}。病理組織像では，さまざまな形態をとる上皮様腫瘍細胞が腫瘍の中央部で時に硝子化や壊死を伴って充実性に増生し，腫瘍辺縁部では肺胞構造を保ちながら隣接肺胞腔へポリープ状に進展して増大する傾向を示すことが特徴的である。また腫瘍細胞に胞体内空胞がみられることも特徴とされている¹²⁾。電子顕微鏡でWeibel-Palade bodyの証明，免疫染色で第8因子関連抗原陽性や間葉系，血管内皮マーカー（CD34，ビメンチン，CD31，UEA-1，トロンボモジュリン）が陽性，上皮性腫瘍マーカー（calretinin, cytokeratin 5/6, pan-cytokeratin, CEA, EMA）が陰性であれば診断がより確実になる¹³⁾。

本症例の病理組織像においては結節内の硝子化を認め，硝子様基質に索状ないし小胞巣状に腫瘍細胞が分布し，腫瘍細胞に胞体内空胞を認めるなどPEHに特徴的な所見を認め，免疫染色にて血管内皮細胞マーカーであるCD31，CD34，第8因子関連抗原が陽性であったことからPEHと診断した。病理組織学的な鑑別疾患として，血

管肉腫，軟骨肉腫，類上皮血管肉腫などがあげられるが，いずれも腫瘍細胞の形態およびその細胞異型によって通常は鑑別可能である。

確立された有効な治療法はなく，完全切除可能で全身状態が良好な症例には外科的切除がなされているが，びまん性多発結節例には経過観察のみとする見解を示している報告もみられる¹⁴⁾。

予後に関しては，診断後数週間で死に至るという急速な転帰をとるものから30年もの長い経過をとるものまでさまざまであり，今回我々が調べた報告のなかでは全経過12年で死に至った症例¹⁵⁾と，6年4ヶ月の経過で死に至った症例¹⁶⁾を除いてすべて報告時点で生存症例であり，最長の症例で経過観察期間は7年間であった⁷⁾。

予後不良の因子としてDailらは呼吸器症状，リンパ節への進展，胸膜浸潤，血管内や気管内および間質への浸潤，肝転移，リンパ節腫大をあげている¹⁷⁾。Kitaichiらは21例のPEHの検討で，初診時に胸水のあるものや，組織学的に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やspindle cellがあるものは有意に予後不良であったとしており，また有意ではないものの，初診時に症状のあるものは予後不良な傾向にあったと報告している¹⁴⁾。本症例ではときどき軽い咳嗽症状が現れるが胸水貯留もなく，組織学的にも胸膜への浸潤やspindle cellなどは認めておらず，DailらやKitaichiらの報告している

予後不良因子には相当していない。また、本症例では拳児希望があったが、一般に妊娠、出産の過程においては母体側胎盤や脳下垂体からのプロラクチン産生分泌が亢進し、プロラクチンが血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を介して血管新生を促進することが知られている。さらに最近になって VEGF レセプター、特に VEGFR-1 が癌の悪性化などさまざまな病態に関わることや VEGFR-2 が強いキナーゼ活性をもち、腫瘍血管新生に直接重要な役割を果たすことが明らかとなってきたため¹⁸⁾、妊娠・出産の過程において腫瘍が増悪、進展することが懸念されたが、幸い腫瘍は産後も増大傾向を示すことなく現在も良好な経過をたどっている。

今回我々は、まれな肺腫瘍である 34 歳女性の PEH の 1 例を経験した。PEH は女性に多く、若年発症の症例もあり、本症例のように診断確定後に妊娠出産を希望する症例も少なからず存在すると思われる。本症例は不妊治療にて妊娠、無事出産し、その後も良好な経過をたどっている点で非常に貴重な症例経過と思われる。今後、さらに多くの症例が蓄積され、経過と予後に影響する因子が検討され、治療法選択の基準が確立されることが望まれる。

謝辞：本症例の病理診断にご協力および多大なご助言をいただきました大阪医科大学医学部病理学 廣瀬善信先生、岐阜大学医学部附属病院病理部 酒々井夏子先生に深謝申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Dail DH, et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Clin Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
- 2) Corrin B, et al. Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J Pathol* 1979; 128: 163-7.
- 3) Weldon-Linne CM, et al. Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 628-9.
- 4) Weiss SW, et al. Epithelioid hemangioendothelioma; a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
- 5) 岡 輝明. 肺の類上皮血管内皮腫—かつて IVBAT と呼ばれていた稀な肺腫瘍. *呼吸器科* 2004; 5: 127-33.
- 6) 中野泰克, 他. 学校健診にて発見された Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の一例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 1001-8.
- 7) Watanabe S, et al. 18F-FDG-PET/CT as an indicator for resection of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 521-4.
- 8) 深澤基児, 他. 類上皮血管内皮腫の一例. *日胸臨* 2007; 66: 429-35.
- 9) 平野 聡, 他. 気管支鏡にて確定診断の得られた類上皮血管内皮腫の 1 例. *気管支学* 2010; 32: 186-90.
- 10) 三輪千尋, 他. 経気管支肺生検で診断した Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の一例. *気管支学* 2010; 32: 72-7.
- 11) 野口真吾, 他. 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. *日呼吸誌* 2012; 1: 124-8.
- 12) 本間慶一, 他. IVBAT (intravascular bronchioloalveolar tumor) の一例. *日臨細胞会誌* 1996; 35: 309-14.
- 13) 石川将史, 他. 肺転移、胸膜炎を合併した背部軟部組織原発の類上皮血管内皮腫の 1 例. *日呼外会誌* 2008; 22: 713-9.
- 14) Kitaichi M, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
- 15) 中國恭美, 他. 胸水中に出現した胸膜型類上皮血管内皮腫の 1 例. *倉敷中病年報* 2009; 72: 111-4.
- 16) 谷口浩和, 他. 肺と肝に同時多発性に発症し、肝病変の増大にて死亡した類上皮血管内皮腫の 1 例. *肺癌* 2003; 43: 745-9.
- 17) Dail DH, 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: 452-64.
- 18) 渋谷正史. VEGF レセプターの新しい役割. *医学のあゆみ* 2007; 13: 1167-72.

Abstract**Case report: Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH)
on a young woman**

Megumi Morishita, Yasushi Ono, Komei Yanase, Fumitaka Ito,
Junki Endo and Shinya Minatoguchi
Department of Respiratory Medicine, Gifu University Hospital

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) is a rare neoplasm of endothelial origin that occasionally presents with multiple pulmonary nodules in young women. It has not yet been reported whether this disease affects pregnancy. A 34-year-old woman was referred to our hospital for further evaluation after multiple nodular shadows were detected on a chest X-ray at a medical checkup. She complained of no symptoms. The computed tomography showed multiple- and various-sized nodules up to 10 mm in diameter in the bilateral lung field. To obtain a detailed diagnosis, video-assisted thoracoscopic lung biopsy was performed. Upon histopathological examination, the center of the nodule was occupied by a hyalinized matrix, the periphery of the nodules showed intra-alveolar proliferation of the tumor cells, and immunohistochemical staining of these cells was positive for Factor-8-related antigen, CD31, and CD34. Therefore these pulmonary lesions were diagnosed pathologically as PEH. She became pregnant and gave birth; medical follow-ups continued without treatment for more than 5 years. Yet she still complained of no symptoms. This case suggests that PEH did not affect the pregnancy and delivery.