

## ●症 例

## 多発結節影を呈した肺類上皮血管内皮腫の1例

## —わが国の文献報告例を含めた検討—

川述 剛士 井窪祐美子 田中 健介  
鈴木 未佳 河野千代子 山田 嘉仁

要旨：症例は56歳女性，胸部画像異常で当科紹介．両肺に長径1.0cm未満で辺縁明瞭な多発結節影を認めた．転移性肺腫瘍との鑑別を要し，胸腔鏡下に施行した外科的肺生検で肺類上皮血管内皮腫と診断した．肺類上皮血管内皮腫の確立した治療法はなく，両肺に多発する緩徐進行例は無治療経過観察されることが多い．また本症例のように多発結節影を呈する場合は，転移性肺腫瘍との鑑別が大きな問題となる．外科的肺生検で診断した肺類上皮血管内皮腫の1例を，過去の文献報告例の検討を交えて報告する．

キーワード：肺類上皮血管内皮腫，類上皮血管内皮腫，多発結節影，転移性肺腫瘍

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH),

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE), Multiple nodular shadows, Metastatic lung tumor

## 緒 言

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma: EHE) は, 1975年にDail, Liebowの報告したIVBAT (intravascular bronchio-alveolar tumor) が由来で, のちに血管内皮細胞由来の腫瘍であることが証明されEHEと呼称されるようになった疾患である. 悪性度は, 血管性腫瘍のうち中間悪性に分類されていたが, 2002年の新WHO分類で悪性血管性腫瘍に分類されるようになった. EHEはさまざまな臓器に発生しうが, 特に肺のEHEは肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) と呼ばれている. PEHの多くは多発結節影を呈するため転移性肺腫瘍との鑑別が問題となり, 診断には外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) を要する例が多い. また, 悪性血管性腫瘍に分類されるものの緩徐進行例も多く, 治療法が確立していないため治療介入すべきかどうか問題となる. 今回我々は, SLBで診断したPEHの症例を経験した. 過去にわが国で文献報告された症例の検討を交えて報告する.

## 症 例

患者：56歳，女性.

主訴：なし.

既往歴：20歳 気管支喘息.

生活歴：喫煙なし. 主婦.

現病歴：200X年2月末に感冒症状を自覚し, 3月7日に近医受診. 胸部レントゲンで両肺に多発小結節影を指摘され, 精査加療目的に当科紹介された. 健康診断は数年来受けていなかった.

初診時現症：身長160cm, 体重64.0kg. 体温35.1℃. 脈拍76/分. 血圧138/86mmHg. 呼吸数18/分. SpO<sub>2</sub> (室内気下) 98%. 表在リンパ節触知せず, 皮疹なし. 呼吸音異常なし.

初診時血液検査：血算, 生化学, 凝固に異常なく, 腫瘍マーカーはすべて正常範囲内であった (表1).

胸部X線写真：両肺に多発する小結節影を認めた.

胸部単純CT：両肺に長径1.0cm未満で辺縁明瞭な多発結節影を認めた. 結節の分布はランダムで石灰化は伴わず, 縦隔リンパ節腫脹もなく, 胸水も認めなかった (図1).

臨床経過：<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では, 肺の多発結節にmaximum standardized uptake value (SUVmax) : 2.3の淡い集積を認めるのみで, 胸腹部造影CT, 上部・下部消化管内視鏡検査でも他臓器の悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった. 肺病変の確定診断のため同年8月にSLBを

連絡先：川述 剛士

〒151-8528 東京都渋谷区代々木2-1-3

JR東京総合病院呼吸器内科

(E-mail: 06staff191@jreast.co.jp)

(Received 24 May 2017/Accepted 4 Sep 2017)

表1 初診時血液検査所見

Blood cell count		Biochemistry		Immunology	
WBC	5,600/ $\mu$ L	TP	7.4 g/dL	CRP	0.25 mg/dL
Neut	60.3 %	Alb	4.7 g/dL	IgG	1,143 mg/dL
Lym	30.7 %	BUN	12.7 mg/dL	KL-6	219 U/mL
Mono	3.5 %	Cr	0.59 mg/dL		
Eos	2.8 %	Na	141 mmol/L	Coagulation	
Baso	1.0 %	K	4.6 mmol/L	PT	9.9 sec
RBC	$490 \times 10^4$ / $\mu$ L	AST	28 U/L	APTT	31 sec
Hb	15.0 g/dL	ALT	34 U/L		
Ht	45.1 %	LDH	237 U/L	Tumor marker	
MCV	92.0 fL	ALP	394 U/L	CEA	1.8 ng/mL
PLT	$29 \times 10^4$ / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	273 U/L	SCC	0.8 ng/mL
		T-bil	0.7 mg/dL	CYFRA	1.3 ng/mL
		T-Cho	279 mg/dL	ProGRP	47.6 pg/mL
		LDL-C	93 mg/dL	CA19-9	9.0 U/mL
		HDL-C	65.8 mg/dL	CA125	14.0 U/mL
		TG	153 mg/dL		

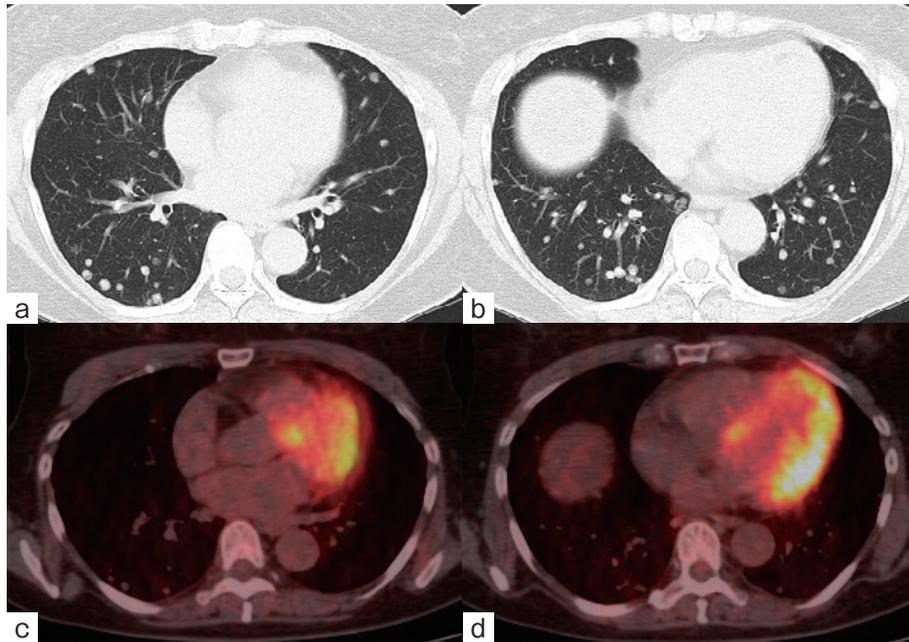


図1 胸部単純CT. (a, b) 両肺に長径1.0cm未満で辺縁明瞭な多発結節影を認める. 一部に結節どうしの癒合, 数珠状の連結を認める. (c, d) FDG-PET/CT. 結節にSUVmax: 2.3の淡い集積を認めるのみである.

施行した.

病理所見: 左肺下葉S<sup>9</sup>, S<sup>10</sup>の部分切除標本で, 断面で4~8mm大の灰白色調で境界明瞭な結節を多数・散在性に認めた. 結節部は粘液・硝子化基質を主体とし, そのなかに埋め込まれた上皮様腫瘍細胞がみられ, また基質を縁どる上皮様腫瘍細胞も認めた. 腫瘍細胞は核異型が乏しく, 胞体内に空胞をもつものもあった. 免疫組織学的にCD31, CD34や第Ⅷ因子関連抗原が陽性で, PEHと診断した. なお腫瘍結節は気腔内や血管腔内を埋めるよ

うに存在していた (図2).

術後経過: 病理所見からPEHと診断, 両肺に多発するPEHの確立した治療法がないことを考慮し, 無治療経過観察の方針とした. 術後19ヶ月経過した時点では多発結節影の増大や増加なく安定している.

## 考 察

EHEの疾患概念は, 1975年にDail, Liebowが報告したIVBATが由来である<sup>1)</sup>. IVBATはしばしば血管内進

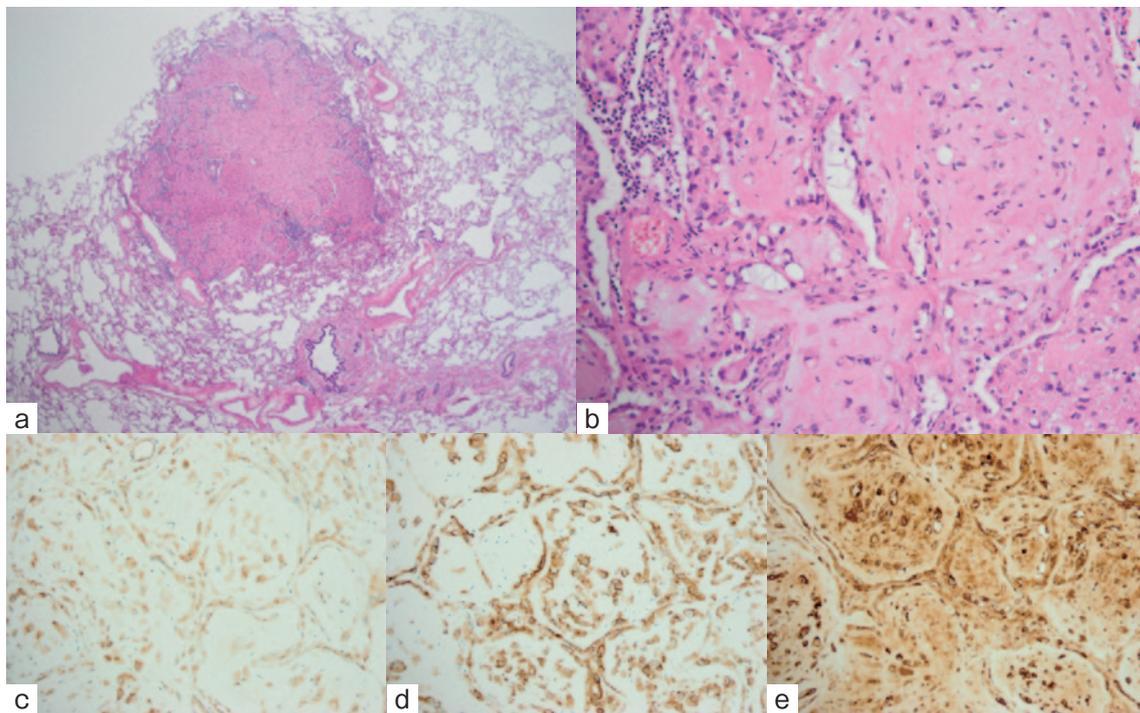


図2 外科的肺生検で得た病理学的所見。(a) 腫瘍結節の弱拡大 (20倍)。気腔内を占拠し、分葉状、乳頭状の輪郭をもつ。(b) 強拡大 (200倍)。粘液・硝子化基質を縁どる上皮様腫瘍細胞の配列と、間質内に埋め込まれた上皮様腫瘍細胞とを認める。細胞質内に空胞がみられる。核異型は乏しい。(c) CD31免疫染色：陽性。(d) CD34免疫染色：陽性。(e) 第Ⅷ因子免疫染色：陽性。

展を示す肺胞上皮由来の腫瘍と考えられていたが、1981年に Weldon-Linneらにより、血管内皮細胞由来の腫瘍であると証明された<sup>2)</sup>。その後、1982年に Weiss, Enzingerの提案で、軟部組織に発生する低悪性度の血管性腫瘍を EHE と呼称するようになり、EHE と IVBAT は同一と考えられるようになった<sup>3)</sup>。特に肺に発生した EHE は、PEH と呼称される。

EHE は肺以外に、胸郭内では胸膜・縦隔・心臓・上大静脈に、胸郭外では、骨・軟部組織・肝臓・リンパ節・脳・後腹膜臓器などに発生し、単一臓器ではなく多臓器に病変を認める場合がある。Lauらの報告では、64%が病変は単一臓器のみで、その内訳は肝臓 (34%)、骨 (21%)、肺 (19%) の順に多かった。また多臓器病変を認める例で、肺と肝臓に病変を認める例は63%を占めていた<sup>4)</sup>。2つ以上の臓器に病変が認められる場合の発生機序は未だ明らかではないが、EHE が多中心性に発生する説と、原発巣の EHE が他臓器に転移する説がある<sup>5)</sup>。発見時に多臓器に病変が存在する場合、どれが原発かを特定するのは困難である<sup>6)</sup>。本症例は肺病変のみであり肺原発と考える。今後の経過で他臓器に病変が出現した場合は、転移の可能性を第一に考えるが、異時・多中心発生の可能性も否定はできない。

PEH は比較的まれな疾患で、花田らによると 1983～

2002年の間のわが国での報告は40例<sup>5)</sup>である。2003年以降のわが国での報告は、本症例を含め検索しうる範囲で22例であった (表2)。22例の平均年齢は46歳で77%が女性であり、Aminらによる平均年齢40.1歳、73%が女性であったとの報告<sup>7)</sup>とおおむね一致していた。無症状は72% (16例) で、Aminらの49.5%との報告<sup>7)</sup>とは乖離があったが、わが国では健診発見の無症状例が多いためと考えられる。有症状例では、咳嗽、血痰、胸痛、呼吸困難などの症状が多いとされるが、PEH に特異的なものではない。

PEH の画像の特徴は、両肺の多発結節を呈するケースが多い。典型的には数ミリから20mm以下の境界明瞭で辺縁が整な小結節が多発し、内部は均質なものが多い。まれに石灰化を伴うことがある<sup>6)</sup>が、本症例では認めなかった。画像での診断は困難だが、本症例でもみられた結節どうしの癒合、数珠状の連結はPEH に特徴的とも言われ、鑑別の際に参考になりうる。また、PEH におけるFDGの集積は高～低集積までさまざま<sup>8)</sup>、小結節例や増殖の緩やかな例では集積が低く、陰性となることもある<sup>9)</sup>。本症例でFDGが低集積であるのもそのような影響によると考えられる。

PEH の診断は、病理学的にせざるを得ず、多くはSLBによってなされるが、近年は経気管支肺生検 (transbron-

表2 2003年以降のわが国におけるPEH報告例のまとめ

症例	年齢	性別	症状	分布	数	最大径 (cm)	他臓器	診断	治療	観察期間 (月)	他臓器	転帰
1	45	女	胸背部痛	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	120	なし	生存
2	34	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	66	なし	生存
3	44	男	なし	両側	多発	<1	なし	TBLB	無治療	不明	不明	生存
4	62	女	なし	片側	単発	3.0	なし	根治術	手術	22	なし	生存
5	18	男	血痰	両側	多発	<1	肝	TBLB	無治療	36	なし	生存
6	33	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	40	なし	生存
7	29	女	なし	両側	多発	<1	なし	TBLB	無治療	6	なし	生存
8	31	男	なし	両側	多発	1.5	肝	TBLB	無治療	12	なし	生存
9	77	女	胸背部痛	両側	多発	<1	右胸水	SLB	無治療	不明	不明	生存
10	66	女	なし	両側	多発	2.0	なし	SLB	無治療	108	なし	生存
11	55	女	胸背部痛	両側	多発	<1	不明	胸水	抗癌剤	144	心嚢水・胸水	死亡(呼吸不全)
12	54	女	なし	両側	多発	1.5	なし	SLB	無治療	156	胸水・骨・肝	死亡(呼吸不全)
13	69	女	なし	両側	多発	4.6	なし	SLB	無治療	45	胸水	生存
14	19	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	32	なし	生存
15	51	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	24	なし	生存
16	26	女	なし	両側	多発	<1	不明	SLB	無治療	不明	不明	生存
17	15	男	なし	両肺	多発	2.0	肝	SLB	無治療	35	なし	生存
18	78	女	咳	両側	多発	1.5	なし	SLB	無治療	6	なし	生存
19	60	女	胸背部痛	片側	単発	<1	皮膚・右胸水	SLB	IL-2製剤, gefitinib	15	なし	死亡(髄膜炎)
20	63	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	17	なし	生存
21	29	男	なし	両側	多発	<1	肝	SLB	TACE	80	なし	死亡(肝不全)
22	56	女	なし	両側	多発	<1	なし	SLB	無治療	19	なし	生存

症例22は本症例。転帰は、観察期間内の生存または死亡。SLB：surgical lung biopsy, TBLB：transbronchial lung biopsy, TACE：transcatheter arterial chemoembolization。

chial lung biopsy：TBLB)での診断の報告も増えている。わが国でも4例のTBLBによる診断の報告があり(表2)、4例とも1.5cm以下の両肺多発結節の症例である。本症例では確実な診断を得るためSLBを施行したが、診断の順序としてまずは侵襲の少ないTBLBでの診断を目指し、診断のつかない例でSLBを考慮する流れでもよいかもしれない。

PEHの治療は、単発例など切除可能な例は外科的切除が行われるが、多くは両肺に多発するため根治手術は困難である。確立した治療法がなく緩徐進行なことが多いため、多発結節の例では経過観察されることが多い(表2)。治療介入する場合、手術不能例では抗癌剤、放射線治療、ステロイドなどが試みられている。抗癌剤を含めた薬物治療としてYeらの報告では、カルボプラチン(carboplatin)+エトポシド(etoposide)、カルボプラチン+パクリタキセル(paclitaxel)+ベバシズマブ(bevacizumab)、 $\alpha$ -interferonなどが試みられており、治療効果の得られた症例もある<sup>10)</sup>。これらを選択肢として考慮してもよいと考えるが、症例数が少なく確立した治療法ではないため、治療介入するかどうかは個々の症例で慎重に判断すべきであろう。

血管性腫瘍であるEHEは、もともとは中間悪性血管性腫瘍に分類されていた。しかし悪性に分類される血管肉

腫よりは予後は良いものの中間悪性に分類される他の血管性腫瘍より転移率が高いことから、2002年の新WHO分類で悪性血管性腫瘍に分類されるようになった<sup>11)12)</sup>。予後は、平均生存4.6年とする報告<sup>13)</sup>があるが、診断後数週で死亡する例から10年以上長期生存する例まで、症例によりさまざまである。確かに緩慢な進行を辿る症例が多いが、時にきわめて悪性度の高い組織像の腫瘍に転化する例もあり、基本的には悪性腫瘍として取り扱う必要がある<sup>6)</sup>。予後規定因子としては、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<sup>13)</sup>、Kitaichiらは、初診時に胸水のあるもの、腫瘍細胞の胸膜浸潤を伴う線維素性胸膜炎を呈する場合、spindle cellのある場合を<sup>14)</sup>、Aminらは有症状例、胸水を伴う場合<sup>7)</sup>を予後不良と報告している。またBaganらは75例の統計学的考察で、単変量解析では体重減少、貧血、咯血、血性胸水、関連症状の有無が、多変量解析では咯血と血性胸水の有無が予後不良因子であったと報告している<sup>15)</sup>。本症例は病理所見でspindle cellのみを認めるが、その他の予後不良因子はなく、比較的長期生存が期待できると考える。しかし前述のようにPEHは基本的に悪性腫瘍である。肺単独のPEHで長期生存した例でも、過去の報告では死亡時に肺以外の臓器にも何らかの病変を認めており、

今後も他臓器を含めた注意深い観察が必要である。

謝辞：本症例の病理診断にご尽力いただいた、当院病理部大友梨恵先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山田 嘉仁；講演料 (日本ベーリンガーインゲルハイム)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Dail D, et al. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
- 2) Weldon-Linne CM, et al. Angiogenic nature of the "intravascular bronchioalveolar tumor" of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 174-9.
- 3) Weiss SW, et al. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
- 4) Lau K, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement. *Chest* 2011; 140: 1312-8.
- 5) 花田伸英, 他. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の 1 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.
- 6) 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.
- 7) Amin RMS, et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology* 2006; 11: 818-25.
- 8) Woo JH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: Clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features. *Medicine* 2016; 95: e4348.
- 9) Cazzuffi R, et al. Primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A rare cause of PET-negative pulmonary nodules. *Case Rep Med* 2011; 2011: 262674.
- 10) Ye B, et al. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy. *Oncol Lett* 2013; 5: 1491-6.
- 11) 福永真治. 血管性腫瘍の診断のポイント. *病理と臨* 2012 ; 30 : 293-9.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 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) Bagan P, et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2010-3.

### Abstract

## Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with multiple nodular shadows —A case report and a review of cases reported in the literature in Japan

Takeshi Kawanobe, Yumiko Ikubo, Kensuke Tanaka,  
Mika Suzuki, Chiyoko Kouno and Yoshihito Yamada

Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

A 56-year-old woman was referred to our department because of a chest imaging abnormality. Multiple well-defined nodular shadows of less than 1.0cm in diameter were observed in both lungs. Video-thoracoscopic lung biopsy was required to exclude a metastatic lung tumor, and the patient was diagnosed with pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH). There is no established treatment for PEH and patients with slowly progressive PEH, which often develops bilaterally in the lungs, are followed up without treatment in many cases. In addition, as this case illustrates, if patients present with multiple nodular shadows, it is critical to exclude a metastatic lung tumor. Herein, we report a case of PEH diagnosed on surgical lung biopsy and review the cases reported in the literature.