

## ●症 例

## 孤立性結節影を呈し経気管支肺生検で診断した肺類上皮血管内皮腫の1例

登坂 瑞穂 鴨志田達彦 望月 晶史  
藤井 真弓 塚田 義一

要旨：症例は56歳男性。胸部単純X線写真にて結節影を指摘され当院を紹介受診した。胸部造影CTにて左肺S<sup>8</sup>に約15mmの結節影を認め、FDG-PETでは集積を認めなかった。原発性肺癌の除外、確定診断のために経気管支肺生検を施行した。病理所見では中心の硝子様変化と周囲の上皮様腫瘍細胞の増殖を認め、免疫組織染色ではCD31, CD34に陽性所見を示した。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多発結節例が多く外科的肺生検にて診断されることが多い。我々は経気管支肺生検にて診断した孤立性の稀な症例について報告する。

キーワード：肺類上皮血管内皮腫，経気管支肺生検，孤立性結節影，FDG-PET

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH), Transbronchial lung biopsy (TBLB), Solitary nodular shadow, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

## 緒 言

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma: EHE), 特に肺に発生したEHEは肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) と呼ばれ1975年にDailらにより報告<sup>1)</sup>されたintravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) と同一の疾患と考えられている。PEHは多発結節影を呈することが多く、転移性肺腫瘍との鑑別が問題となる。今回我々は<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)にて集積のない孤立性結節影を呈し経気管支肺生検にて診断したPEHの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：56歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：なし。

生活歴：喫煙歴40本/日×38年間。

現病歴：20XX年4月頃より呼吸困難を自覚した。近医を受診し胸部単純X線写真で左下肺野に結節影を認め

たため、精査加療目的に当院を紹介受診した。

初診時現症：身長158.2cm，体重61.3kg。血圧122/95 mmHg，脈拍82回/分・整，体温36.5℃。SpO<sub>2</sub>97% (室内気下)。意識は清明。眼瞼結膜に貧血はない。呼吸音に異常はない。表在リンパ節を触知しない。下腿浮腫を認めない。

初診時検査所見 (Table 1)：血算，生化学，凝固に異常なく，腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, ProGRP) は正常範囲内であった。呼吸機能検査では閉塞性換気障害を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1)：左下肺野に結節影を認めた。

胸腹部造影CT (Fig. 2)：左S<sup>8</sup>に葉間胸膜に接した約



Fig. 1 Chest X-ray showed a small nodule in the left lower lung field.

連絡先：登坂 瑞穂

〒340-8560 埼玉県草加市草加2-21-1

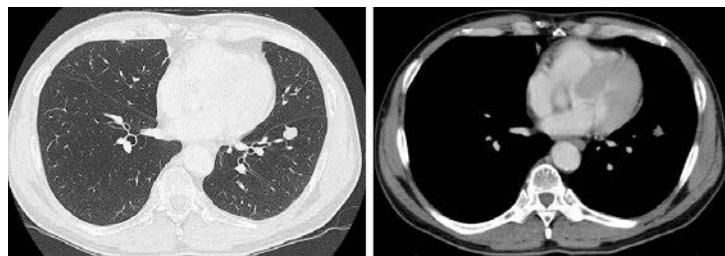
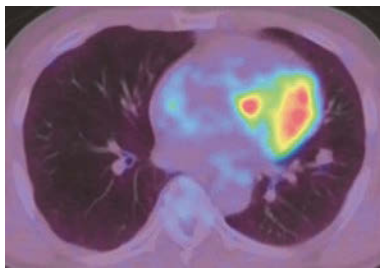
草加市立病院呼吸器内科

(E-mail: mi.0411.zele@gmail.com)

(Received 25 Mar 2020/Accepted 25 Jun 2020)

**Table 1** Laboratory findings on first visit

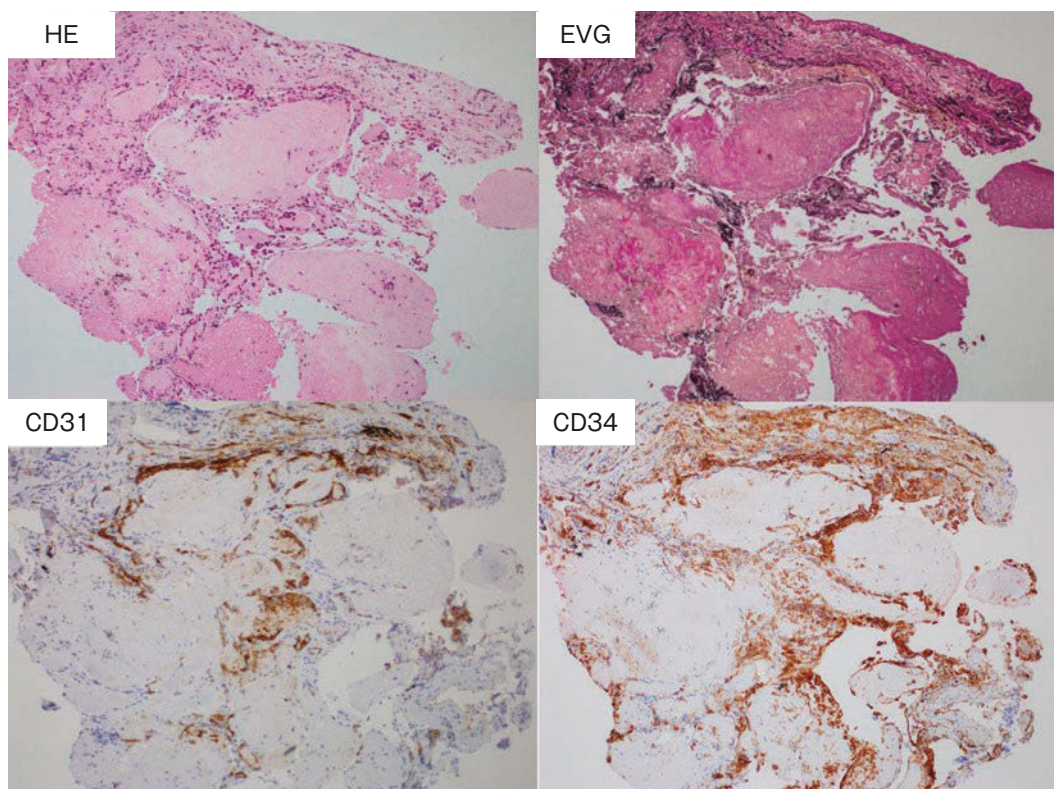
Blood cell count		Immunology	
WBC	9,600 / $\mu$ L	CRP	0.37 mg/dL
Neu	71.7 %	Coagulation	
Eos	1.6 %	PT	114 %
Lym	20.1 %	APTT	28.0 sec
Bas	0.8 %	Tumor markers	
Mon	5.8 %	CEA	4.5 ng/mL
RBC	$535 \times 10^4$ / $\mu$ L	CYFRA	1.2 ng/mL
Hb	16.1 g/dL	ProGRP	60.6 pg/mL
Ht	50.1 %	Respiratory function	
Plt	$25.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	VC	2.92L
Biochemistry		%VC	81.8 %
TP	7.2 g/dL	FVC	2.79L
Alb	4.7 g/dL	FEV <sub>1</sub>	1.30L
AST	32 U/L	FEV <sub>1</sub> /FVC	46.6 %
ALT	22 U/L	%FEV <sub>1</sub>	44.1 %
LDH	257 U/L		
ALP	202 U/L		
Cre	0.73 mg/dL		
BUN	13.4 mg/dL		
Na	139 mmol/L		
K	4.5 mmol/L		
Cl	103 mmol/L		
Glu	137 mg/dL		

**Fig. 2** Contrast-enhanced chest CT showed a nodule of approximately 15 mm in size with pleural indentation in segment 8 of the left lung.**Fig. 3** FDG-PET/CT showed no FDG uptake within the nodule.

15 mm の結節影を認め、胸膜陥入像を呈した。両肺に気腫性変化を認めた。他臓器に異常陰影は認めなかった。

FDG-PET (Fig. 3) : 左S<sup>8</sup>の結節部に明らかな集積は認めず、maximum standardized uptake value (SUVmax) は0.73であった。その他に異常集積は認めなかった。

入院後経過 : CT所見, 呼吸機能検査所見より, 呼吸困難は慢性閉塞性肺疾患によるものと考えた。結節影についてはFDG-PETでは明らかな集積を認めなかったが胸部CTにて胸膜陥入像を認めており, 原発性肺癌が否定できなかったため同年6月に経気管支肺生検を施行した。気管支内腔に異常所見は認めず, 左B<sup>8</sup>a iiよりX線透視下に生検を施行した。出血は少量であった。病理組織学的にはhematoxylin-eosin (HE) 染色では結節の辺縁部は細胞成分に富み, 中心部は細胞成分に乏しく硝子様変化を示していた。腫瘍は肺胞腔を充満するように増



**Fig. 4** Histologically, tumor cells proliferated at the margins of the nodule, and hypocellular hyalinized matrix occupied the center of the nodule (HE staining, original magnification  $\times 100$ ). Tumor cells were positive for endothelial markers CD31 and CD34. HE: hematoxylin-eosin staining, EVG: Elastica van Gieson staining.

殖していた。免疫組織学的には血管内皮細胞マーカーであるCD31、CD34が陽性であった (Fig. 4)。以上より、PEHと診断した。

孤立性のPEHであり外科治療の適応であるが、患者が現時点では治療を希望されず経過観察としている。診断後8ヶ月の時点では結節影の増大や新たな陰影は認めない。

## 考 察

IVBATは1975年Dailらにより報告され<sup>1)</sup>、その後血管内皮細胞由来の腫瘍であると解明された疾患である。また、1982年にWeissらはEHEを報告し<sup>2)</sup>、肺に発生したEHEとIVBATは同一の疾患であると考えられるに至った。EHEは低から中悪性度の稀な腫瘍でありWHO分類では悪性血管性腫瘍に分類される。肺、肝、骨・軟部組織などに発生し複数臓器病変を認める場合があるが、64%は単一臓器病変であったと報告されている<sup>3)</sup>。

PEHの発症年齢は平均40.1歳、女性が多く73%を占める<sup>4)</sup>。PEHの画像的特徴としては数mmから2cm程度の内部が均一で境界明瞭な結節を呈することが多く、胸膜肥厚や陥入像を伴うこともある。Baganらは、大半が両側多発性で片側性は22%、孤立性結節影は全体の1%

と報告している<sup>5)</sup>。しかし、わが国では花田らによる1983年から2002年間の40例の報告の考察<sup>6)</sup>が、また川述らによる2003年から2018年までの22例の報告の考察<sup>7)</sup>がされており、それらによると両者を合わせた62例のうち片側性10例(16%)、孤立性結節例は9例(15%)であった。また、これら62例のうち無症状発見例は46例(74%)であり、Kitaichiらの報告<sup>8)</sup>でも76%の症例が無症状であったのと合致する。

FDG-PETは診断に有用とされているが、集積のない病変や低から高集積病変までさまざまな報告があり、小結節例や緩徐進行例では低集積であったとされている<sup>9)10)</sup>。また、少数例の報告ではあるが、生存率は高集積の病変のある群はない群と比較して有意に低く、悪性度と関係する可能性もあり外科的切除の適応を決定するための有効な検査となるかもしれないとの報告もある<sup>11)12)</sup>。

診断には外科的肺生検が有用であり経気管支肺生検での診断例はわずかである<sup>13)</sup>。この理由として、病変が胸膜下領域に分布することが多く気管支血管束に分布することが少ないこと、小径でありX線透視下での生検が困難であることが考えられる。先の花田ら、川述らの報告を合わせた62例のうち、経気管支肺生検での診断例は5例(8%)であり、いずれも両側多発結節例であった。本

症例はFDG-PETは低集積であったが胸膜陥入像があり原発性肺癌が否定できなかったため経気管支肺生検を施行し確定診断が得られた。これは葉間胸膜下領域に位置していたもののCTにて流入気管支が同定できたために確定診断できたものと考え、経気管支肺生検の微小な検体であっても、本症例のように病理組織学的な特徴を有し、免疫組織学的に血管内皮細胞マーカーが陽性になること<sup>4)</sup>、細胞異型により血管肉腫等を除外することにより診断は可能と思われる。

予後に関してはさまざまな報告がなされており、診断後生存期間が1年以内の例から20年の例まで報告されている<sup>14)</sup>。予後不良因子としてKitaichiらは胸水、線維素性胸膜炎、組織学的に紡錘細胞の存在とし<sup>8)</sup>、Aminらは胸水、有症状としている<sup>4)</sup>。予後不良例は疾患進行に伴い呼吸不全を呈して死亡する症例がPEHでは多いものと思われる。本症例は重喫煙歴と閉塞性換気障害、画像にて気腫性変化を認めたことから呼吸困難は慢性閉塞性肺疾患によるものと考えられ、その他予後不良因子は有さなかった。

有効な治療法は報告されておらず孤立性結節例では外科的切除が行われているが多発例が多いこと、また緩徐進行例もあることから経過観察される場合が多い。治療薬としては各種抗癌剤、アザチオプリン (azathioprine)、サリドマイド (thalidomide)、血管内皮増殖因子の阻害剤であるベバシズマブ (bevacizumab)、ステロイド、インターフェロン等の投与が報告されているが、症例数も少なく効果は限定的で確立した治療法はない。PEHに対する放射線治療に関しては進行が緩徐であることや放射線生物学的特徴から効果が乏しいとされているが、骨など他部位の局所の疼痛コントロールやそれによる生活の質の向上には寄与する可能性がある<sup>14)</sup>。本症例は肺内の孤立性病変であり他臓器病変もなく、本来であれば早期の手術が推奨されるが患者の治療希望がなく、前述の予後不良因子やFDG-PET集積がないことから緩徐な進行が予想されるため、経過観察としている。本疾患は悪性疾患で進行性であり、注意深い経過観察が必要である。

本稿の要旨は、第237回日本呼吸器学会関東地方会 (2019年11月、東京)にて発表した。

謝辞：本症例の病理組織所見について詳細にご検討、ご教授くださいました、当院病理診断科 天野与稔先生、阿部志保先生、東京医科歯科大学医学部附属病院病理部 明石 巧先生に深謝いたします。

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

## 引用文献

- 1) Dail DH, et al. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
- 2) Weiss SW, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
- 3) Lau K, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement. *Chest* 2011; 140: 1312-8.
- 4) Amin RMS, 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: 818-25.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 川述剛士, 他. 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—. *日呼吸会誌* 2018; 7: 30-4.
- 8) Kitaichi M, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
- 9) Woo JH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4348.
- 10) Cazzuffi R, et al. Primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a rare cause of PET-negative pulmonary nodules. *Case Rep Med* 2011; 2011: 262674.
- 11) Watanabe S, et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT as an indicator for resection of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 521-4.
- 12) Lee WW, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differential diagnosis and prognosis prediction of vascular tumors. *Oncol Lett* 2017; 14: 665-72.
- 13) Sakata KK, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma diagnosed with endobronchial biopsies: a case report and literature review. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016; 23: 168-73.
- 14) Sardaro A, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev* 2014; 8: 82-91.

**Abstract****A case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with a solitary nodular shadow diagnosed by transbronchial lung biopsy**

Mizuho Tosaka, Tatsuhiko Kamoshida, Akifumi Mochizuki,  
Mayumi Fujii and Yoshikazu Tsukada  
Department of Pulmonary Medicine, Soka Municipal Hospital

A 56-year-old man was referred to our hospital for examination of a small pulmonary nodule revealed by chest X-ray. Contrast-enhanced chest computed tomography (CT) confirmed a solitary nodule of approximately 15 mm in diameter in segment 8 of the left lung. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) showed no FDG uptake by the nodule. Transbronchial lung biopsy (TBLB) was performed to exclude the possibility of primary lung cancer. Pathological findings revealed a central hyalinized matrix and proliferation of epithelium-like cells. Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for CD31 and CD34. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) was diagnosed based on these findings. Clinical manifestation of PEH is variable; typically, patients are asymptomatic, and PEH is detected on routine chest radiographs as multiple small nodules in bilateral lungs. Diagnosis of PEH usually requires a surgical lung biopsy. Herein, we describe a rare case of PEH with a unilateral nodule that was diagnosed by TBLB.