

肺類上皮血管内皮腫の 1 例

A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

吉見雄三¹⁾・中積泰人¹⁾・藤村政樹²⁾

要旨: 症例は 37 歳, 女性. 血痰を主訴として両側肺野に多発性小粒状陰影を指摘された. 胸腔鏡下肺生検にて結節には空胞をもつ異型類上皮細胞を認め, 免疫染色にて内皮細胞のマーカーである第 VIII 因子関連抗原およびビメンチンの発現を確認し, 類上皮血管内皮腫と診断した. 腹部 CT にて肝に占拠性病変を 1 個認め, 同様の病変が疑われた. 現在無治療にて経過観察中である. 類上皮血管内皮腫は血管内皮細胞由来の稀な腫瘍であり, 単発例では手術的切除が施行されるが, 手術不能例では予後は平均 5 年程度と不良である.

[肺癌 41(4) 319~322, 2001, JJLC 41: 319~322, 2001]

Key words: Lung tumor, Epithelioid hemangioendothelioma, Factor VIII related antigen, Vimentin

はじめに

肺類上皮血管内皮腫は稀な肺腫瘍であり, 1975 年に Dail と Liebow¹⁾により「intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung」としてはじめて報告されている. 今回, 我々は血痰を主訴として発見され, 胸腔鏡下肺生検にて診断した症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例: 37 歳, 女性

主訴: 血痰

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

嗜好歴: 煙草, アルコール歴なし

現病歴: 平成 10 年 9 月より咳嗽と喀痰が出現し, 血痰を認めることもあった. 血痰の性状は純血性でなく, 白色痰に血が少量混じるといった程度がほとんどで, とくに凝結塊を喀出することがあった. 症状は鎮咳剤, 去痰剤を投与され一時軽快するも, 平成 11 年 2 月に再び血痰が出現した. 胸部 X 線写真にて両側肺に多発性小粒状陰影を認めた. 気管支鏡検査を施行されるも異常所見なく, 経過観察されていた. しかし, 血痰が持続し, 平成 11 年秋以降は肺野の小粒状陰影が増加・増大傾向を示したため, 平成 12 年 1 月より再度精査を行うことになった. 呼吸困難, 胸痛なし. 体重減少も認めていない.

現症: 身長 160 cm, 体重 46 kg, 血圧 130/80 mmHg, 体温 36.6, 皮膚はチアノーゼなく, 表在リンパ節腫脹はなし. 呼吸音, 心音は正常. 腹部は平坦・軟で, 肝・腎・脾は触知せず.

検査所見 (Table 1): 平成 12 年 3 月の時点での検査成績では尿蛋白以外は血液・血清生化学上は異常を認め

Table 1. Laboratory findings

Hematology		Sputum	
WBC	4000 /mm ³	cytology: class II	
RBC	387 × 10 ⁴ /mm ³	culture: normal flora	
Hb	12.0 g/dl	Acid-fast bacteria(-)	
Ht	34.8%	Arterial blood gas	
Plts	24.8 × 10 ⁴ /mm ³	pH	7.423
Biochemistry		PaO ₂	84.6 Torr
Na	143 mEq/l	PaCO ₂	42.8 Torr
K	3.7 mEq/l	HCO ₃	27.3 Torr
Cl	109 mEq/l	Pulmonary function test	
BUN	8 mg/dl	VC	2.44 L
Cr	0.5 mg/dl	%VC	84.1%
TP	7.5 g/dl	FVC	2.62 L
GOT	15 IU/l	%FVC	90.3%
GPT	8 IU/l	FEV _{1.0}	2.35 L
ALP	138 IU/l	FEV _{1.0} %	89.6%
LDH	254 IU/l	BALF	
γ-GTP	9 IU/l	Recovery rate	38%
T-Bil	0.6 mg/dl	TCC	7.6 × 10 ⁶ /ml
Serology		Macrophage	81%
CRP	< 0.4 mg/dl	Lym	14%
CEA	0.6 ng/ml	Neu	2%
NSE	2.1 ng/ml	Eo	3%
SCC	0.5 ng/ml	* hemosiderin phagocytic macrophages(+)	
IgG	1640 mg/dl		
IgA	233 mg/dl		
IgM	243 mg/dl		
ACE	12.2 IU/l		

¹⁾金沢市立病院呼吸器科

²⁾金沢大学医学部第三内科

別刷請求先: 吉見雄三 金沢大学医学部第三内科

〒920-8641 金沢市宝町 13 番 1 号

TEL: 076-265-2273

E-mail: yuuzou@lilac.ocn.ne.jp

Fig. 1. Chest X-ray film taken in February, 1999 (left) showing multiple small nodular opacities in bilateral lower lung fields. Chest X-ray film taken in December, 1999 (right) showing exacerbation of multiple small nodular opacities.

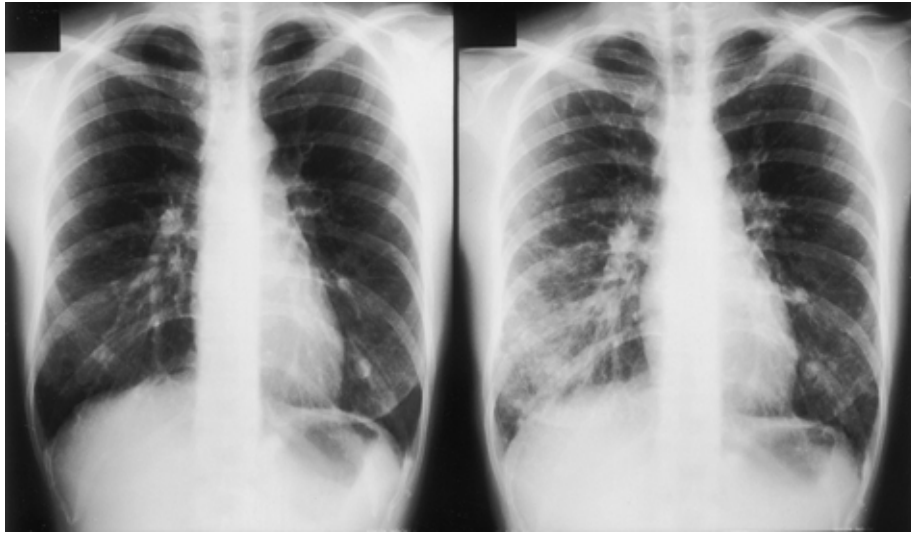
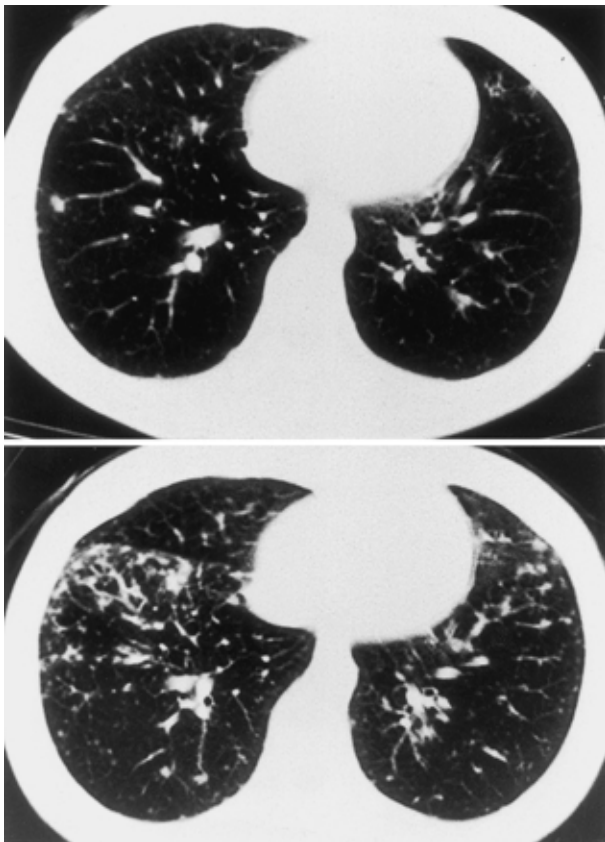


Fig. 2. Chest CT scan taken in March, 1999 (top) showing multiple small nodular opacities in both lung fields. Chest CT scan taken in October, 1999 (bottom), showing exacerbation of multiple small nodular opacities.



ず、腫瘍マーカー値も正常域であった。呼吸機能、動脈血ガス分析も正常であった。平成 12 年 1 月に施行した気管支肺胞洗浄液では総細胞数の増加とヘモジデリン貪食マクロファージを認めたが、細菌培養、細胞診は陰性であった。同時に施行した経気管支肺生検でも特異的所見はみられなかった。

画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1) では両下肺野の多発性小粒状影と右下肺野に浸潤影を認めた。右下肺野の浸潤影は気管支肺胞洗浄の所見より血液の吸引によるものと考えられたが、小粒状影は約 10 カ月の経過で数、範囲とも増加した。腹部造影 CT (Fig. 3) では肝にエンハンスされる径約 2cm の占拠性病変を一個認めた。

気管支鏡による精査でも確定診断できなかったため、平成 12 年 3 月に胸腔鏡下肺生検を施行した。胸腔鏡の所見では主に右下葉表面に血管拡張の目立つ暗赤色の色調の変化がみられた。肺生検は右下葉より行った。

病理所見 (Fig. 4) : 弱拡大では肺には小結節病変が多発しており、その小結節は好んで血管あるいは気管支の周囲に増殖していた。強拡大では小気管支周囲に増殖した異型細胞は大型の明るい類上皮細胞で細胞質内に空胞が多数みられた。免疫染色法では第 VIII 因子関連抗原で異型細胞の核周囲の細胞質が陽性に染まった。またビメンチンも陽性で、サイトケラチンは陰性であった。以上の所見より類上皮血管内皮腫と診断した。肝の占拠性病変に対しての生検は行っていないが同様の病変、すなわち転移または同時期に発生した病変の可能性が高いと考えた。

Fig. 3. Abdominal CT scan, showing a space-occupying lesion in the liver.



考 察

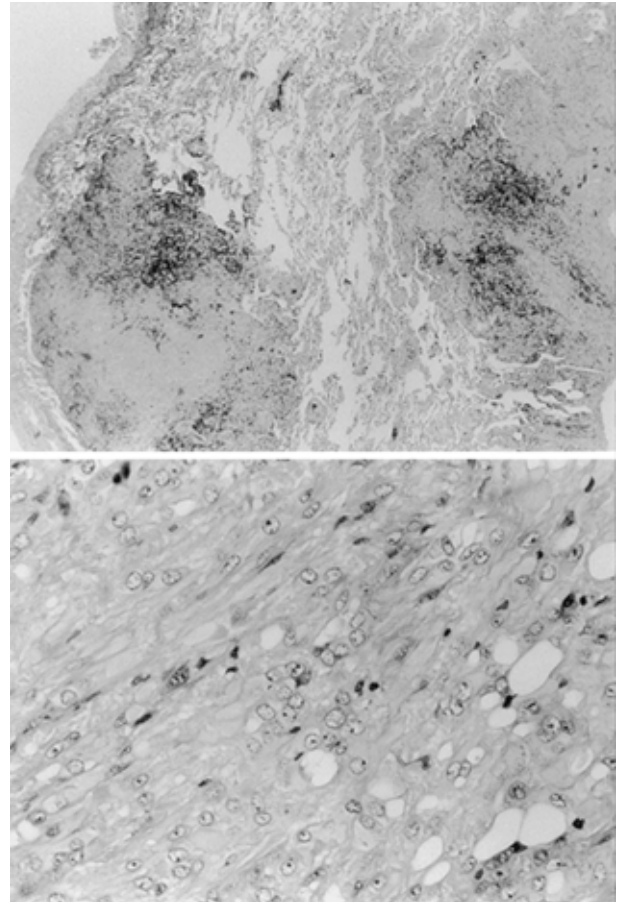
肺類上皮血管内皮腫は 1975 年に Dail と Liebow¹が肺血管と末梢気道に浸潤する傾向の顕著な腫瘍を「intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung」としてはじめて報告した。1979 年, Corrin ら²は, 血管内皮細胞に存在する Weibel-Palade body が本症の腫瘍細胞にみられることを報告し, intravascular bronchioloalveolar tumor が血管由来のものであることを示唆した。その後, 第 VIII 因子関連抗原, ビメンチン, CD31 といった血管内皮抗原の発現が報告され³⁾⁻⁵⁾, 軟部組織にみられる類上皮血管内皮腫と非常に類似したものと考えられるようになった。そのため肺原発のものも類上皮血管内皮腫と呼ばれるようになった。

画像上は両側肺野に広がる多発性小結節影(径 2cm 以下)が一般的で, 時に孤立性の結節影として発見されることもある⁶⁾⁷⁾。

組織学的には, 典型的には層状のパターンを形成するのが特徴である。すなわち, 病巣の中心部は硬化性の細胞の少ない部分がみられ硝子様基質で占められている。その外層に腫瘍細胞がとりまく層があり, 最外層では腫瘍細胞がポリープ状に肺泡腔に増殖する像がみられる⁶⁾⁻⁸⁾。腫瘍細胞は多角形または紡錘形で細胞質内に空胞を認めることもある⁶⁾⁻⁹⁾。免疫組織学的には血管内皮細胞由来のマーカー(第 VIII 因子関連抗原, ビメンチン, CD31 など)が陽性となり, 電顕像で Weibel-Palade body を認めることもある²⁾⁻⁵⁾。本例では病理所見上, 腫瘍細胞は血管気管支周囲に好んで増殖していたが, 明らかな血管壁を障害している像はみられていない。しかし, Kitaichi¹⁰⁾らの報告でも 24% の例で血管浸潤を認めていることより, 本例の血痰の原因が血管浸潤によるものであることが十分考えられる。

予後は症例によりかなり差があり 20 年以上生存した報告¹¹⁾もあるが, 約 40% は 5 年以内に死亡している⁶⁾。

Fig. 4. Pathological findings of a specimen from the right lung, showing micronodules around bronchus and vessels(top, HE × 20). Vacuoles are seen in the cytoplasm of atypical cells (bottom, HE × 200)



Kitaichi ら¹⁰⁾は 21 例の肺類上皮血管内皮腫症例について集計し, その画像, 組織所見や臨床的特徴, 予後などを考察している。この報告によると予後不良因子として胸水を伴うもの, 組織学的に fibrinofibrous pleuritic lesions with extrapleural proliferation of tumour cells や spindle tumor cell を認める例では有意に予後不良であった。

治療は手術可能症例では手術的切除である。手術不能例では化学療法, ホルモン療法などが行われているも効果はあまり期待できない。MitomycinC, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, vincristine, tegafur, doxorubicin+ifosfamide+decarbazine, などが試されている¹⁰⁾¹²⁾。一例報告ではあるが CBDCA+VP-16 にて CR となった症例¹³⁾や経過中に自然寛解した報告¹¹⁾もあるが極めて例外的な症例と考えられる。

肝の占拠性病変については類上皮血管内皮腫である可能性は高いと考えた。しかし, 肺類上皮血管内皮腫の 20% に肝病変を認めたという報告⁶⁾や Egglestone¹⁴⁾の唱えた多源性発生説によれば原発巣が 1 つでない可能性もあ

り、どこが原発か、または同時に出現してきたものかの診断は困難である。

死因の多くは腫瘍の増大による呼吸不全であるが、肺胞出血により死亡した例¹⁵⁾など報告もある。本例でも今後腫瘍の増大により、大量咯血をきたす可能性がある。大量咯血した場合には気管支動脈塞栓術の適応になると考えるが、本例の腫瘍は両肺にびまん性に存在しており、

出血部位の特定が困難なことも予想される。本例は症状、画像とも明らかに増悪してきていることより化学療法も考慮されたが、患者の希望もあり現在は経過観察中である。

稿を終わるにあたり、病理所見について御助言をいただいた辰口芳珠記念病院、病理の松原藤継先生に深謝いたします。本論文の要旨は第45回日本呼吸器学会北陸地方会にて発表した。

文 献

- 1) Dail DH, Liebow AA: Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 78: 6a-4a, 1975.
- 2) Corrin B, Manners B, Millard M, et al: Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor." *J Pathol* 128: 163-167, 1979.
- 3) Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, et al: Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 105: 628-629, 1981.
- 4) Weiss SW, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 50: 970-981, 1982.
- 5) Miettinen M, Lindemayer AE, Chaubal A: Endothelial cells markers CD31, C34 and BNH9 antibody to H and Y-antigens. Evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with Von Willebrand factor. *Mod Pathol* 14: 141-149, 1994.
- 6) 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* 51: 452-464, 1983.
- 7) Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, et al: Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diag Pathol* 3: 259-287, 1986.
- 8) Colby TV, Koss MN, Travis WD: Epithelioid hemangioendothelioma. In: *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Lower Respiratory Tract*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, pp 363-370, 1995.
- 9) 角坂育英, 栗山喬之: Epithelioid hemangioendothelioma. 領域別症候群シリーズ4. *日本臨牀*, 大阪, 182-184頁, 1994.
- 10) Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al: Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 12: 89-96, 1998.
- 11) Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, et al: Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer* 60: 2471-2475, 1987.
- 12) Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al: Weekly clinicopathological exercises, case 6 2000. *New Eng J Med* 24: 572-578, 2000.
- 13) Pinet C, Magnan A, Garbe L, et al: Aggressive form of epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 14: 237-238, 1999.
- 14) Eggleston JC: The intravascular bronchioloalveolar tumor and the sclerosing hemangioma of the lung. *Misnomers of pulmonary neoplasia. Semin Diag Pathol* 2: 270-280, 1985.
- 15) Carter EJ, Bradburne RM, Jung JW, et al: Alveolar hemorrhage with epithelioid hemangioendothelioma. *Am Rev Respir Dis* 142: 700-701, 1990.

(原稿受付 2001年3月23日/採択 2001年5月14日)

A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

Yuzo Yoshimi¹⁾, Yasuto Nakatsumi¹⁾ and Masaki Fujimura²⁾

¹⁾Department of Pulmonary Medicine, Kanazawa Municipal Hospital, Kanazawa, Japan

²⁾Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan

Background: Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma is a rare tumor of the lung deriving from vascular endothelial cells.

Case: A 37-year-old woman presenting with bloodsputum had bilateral multiple small nodular opacities on her chest X-ray films. As pathological findings of specimens resected by video assisted thoracoscopic surgery revealed atypical epithelioid cells which had vacuoles in the cytoplasm and stained for Factor VIII related antigen and vimentin, a diagnosis of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma was made. Abdominal CT scan revealed a space-occupying lesion in the liver that was suspected to be histologically identical. She has been followed without any treatment. Surgical resection is recommended in cases of a solitary lesion. Generally, the prognosis is poor in inoperable cases because the mean survival time is about 5 years.

Conclusion: We report a case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma.

[JJLC 41: 319 ~ 322, 2001]