

## 肺類上皮血管内皮腫の1例 文献的考察を加えて

桜井裕幸<sup>1</sup>・鈴木健司<sup>1</sup>・渡辺俊一<sup>1</sup>・  
浅村尚生<sup>1</sup>・土屋了介<sup>1</sup>・前島新史<sup>2</sup>

**要旨** **背景**．肺類上皮血管内皮腫は稀な肺腫瘍の1つであり，かつては血管内細気管支・肺胞細胞腫瘍（intravascular bronchioloalveolar tumor: IVBAT）の名称で知られた疾患である．今回我々は胸部X線写真で両肺野に多発小結節影を呈する肺類上皮血管内皮腫の1例を報告すると共に本疾患につき報告されてきた文献を集計検討した．**症例**．症例は63歳，女性．特記すべき職業歴なし．背部痛を主訴に近医を受診した際に，胸部X線写真上，両肺野に多発する小結節影を指摘され当院紹介となった．諸検査結果で特に異常を認めず，確定診断目的に開胸肺生検を行った．組織学的には腫瘍の中心部は硝子化様基質が多くを占め，辺縁部で腫瘍細胞が肺胞充填性または胞巣状増殖を呈した．免疫組織学的には腫瘍は血管内皮細胞マーカーである第VIII因子関連抗原およびCD31，CD34に陽性所見を呈し，肺類上皮血管内皮腫と診断された．**結論**．本疾患はその報告例からも臨床経過は比較的緩徐であるとされているが，確実に進行性で，時に急速な経過をたどることがある．有効な治療法は報告されていない．本症例は肺生検後，無症候に約1年5ヶ月を経過している．（肺癌．2003;43:143-147）

**索引用語** 多発肺結節，第VIII因子関連抗原，開胸肺生検，血管内細気管支・肺胞細胞腫瘍，肺腫瘍

## A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Review of the Literature

*Hiroyuki Sakurai<sup>1</sup>; Kenji Suzuki<sup>1</sup>; Shun-ichi Watanabe<sup>1</sup>;  
Hisao Asamura<sup>1</sup>; Ryosuke Tsuchiya<sup>1</sup>; Arahumi Maeshima<sup>2</sup>*

**ABSTRACT** **Background.** Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) is a rare pulmonary neoplasm, which was formerly known as intravascular bronchioloalveolar tumor, IVBAT. We report a case of PEH, with multiple small nodules throughout both lung fields, and review the published reports. **Case.** A 63-year-old woman whose chief complaint was back pain was found to have multiple small nodules in both lungs on chest radiograph, and was referred to our hospital. Clinical examination and routine laboratory tests were within normal limits. Tumor markers were not elevated. Diagnostic open lung biopsy was performed. Histologically, the center of the nodule was occupied by a hyalinized matrix and the periphery of the nodules showed intraalveolar or polypoid proliferation of the tumor cells. Immunohistologic staining showed that tumor cells were positive for endothelial markers, CD31, CD34 and Factor VIII-related antigen. These findings were consistent with a diagnosis of PEH. **Conclusion.** The reported clinical course of PEH was usually relatively slow but sometimes rapid. We have no effective therapeutic regimens for PEH. The patient remains asymptomatic about 1 year 5 months after the diagnosis without treatment. We will carefully follow up this case. (*JJLC*. 2003;43:143-147)

**KEY WORDS** Epithelioid hemangioendothelioma, Factor VIII-related antigen, Open lung biopsy, Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT), Pulmonary neoplasm

<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院呼吸器外科；<sup>2</sup> 国立がんセンター研究所病理部．

著者連絡先：桜井裕幸，国立がんセンター中央病院呼吸器外科，〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1．

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>2</sup>Division of Pathology, National Cancer Center Research In-

stitute, Japan.

Corresponding author: Hiroyuki Sakurai, Division of Thoracic Surgery National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

Received October 31, 2002; accepted January 20, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺類上皮血管内皮腫(pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, 以下 PEH)は血管内皮由来のまれな肺腫瘍で,かつてはその腫瘍進展様式から血管内細気管支・肺胞腫瘍(intravascular bronchioloalveolar tumor: IVB-AT)の名称で知られた疾患である。

今回我々は胸部 X 線写真で両肺野に多発小結節影を呈して発見された PEH の 1 例を経験したので,これまでの文献的考察も踏まえて報告する。

## 症 例

患者: 63 歳, 女性, 主婦。

主訴: 背部痛。

既往歴: 52 歳時, 子宮頸癌(上皮内癌)にて単純子宮全摘術施行。

家族歴: 特記すべき事項なし。

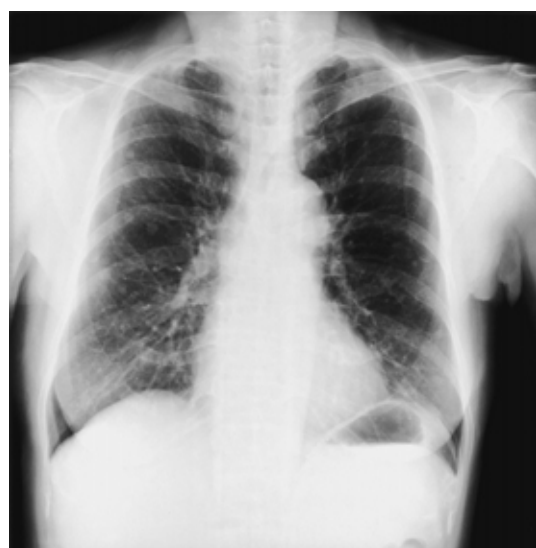
喫煙歴: なし。

現病歴: 2000 年 10 月背部痛を主訴に近医受診。精査中に胸部 X 線写真で両側肺野に多発する小結節影を指摘され, 確定診断目的に当院紹介となった。

入院時現症: 身長 151.4 cm, 体重 51.0 kg, 心肺理学的所見に異常を認めず, 表在リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見: 各腫瘍マーカーを含め, 末梢血液一般, 血液生化学検査に異常を認めなかった。呼吸機能, 動脈血ガス分析も正常であった。

胸部単純 X 線所見(Figure 1): 両肺野に比較的境界明瞭な小結節影が多発していた。



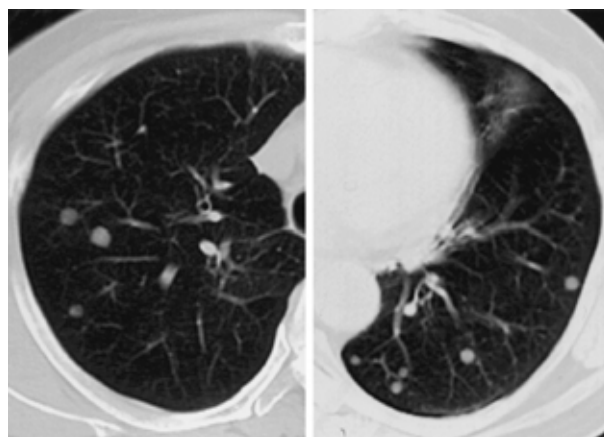
**Figure 1.** Chest radiograph on admission shows bilateral multiple small nodular lesions.

胸部 CT 所見(Figure 2): 長径数 mm から 1 cm 程度の境界明瞭な小結節が両肺野に多発し, その数は画像上, 右側に 20 個, 左側に 19 個認めていた。その他, 肺門・縦隔のリンパ節腫大および胸水を認めなかった。

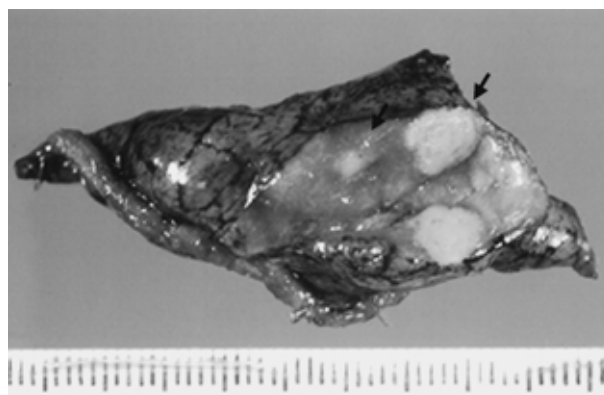
腹部 CT 所見・超音波検査: 特に異常所見を認めなかった。

以上の諸検査で, 肺以外の病変の存在を認めず, 確定診断目的に 2001 年 6 月 14 日左肺結節に対して開胸肺生検を施行した。

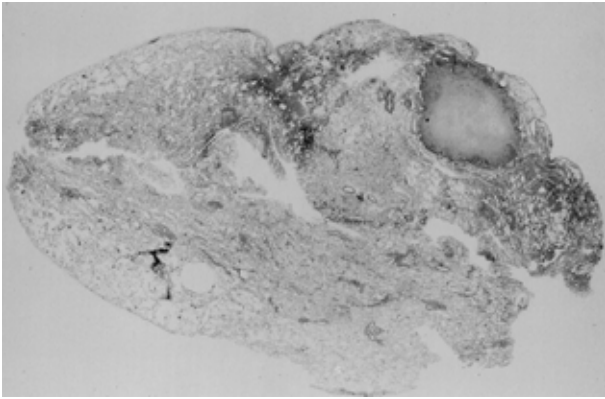
開胸所見: 小開胸下に胸腔内を観察。胸腔内に癒着はなく, ごく少量の漿液性の胸水を認めたが, 細胞診は陰性であった。肺内には触知可能な範囲に小結節を多数認め, 胸膜直下に存在する結節には胸膜陥入を伴っていた。下葉の結節を周囲の肺実質を含めて一部楔状に切除施行した。



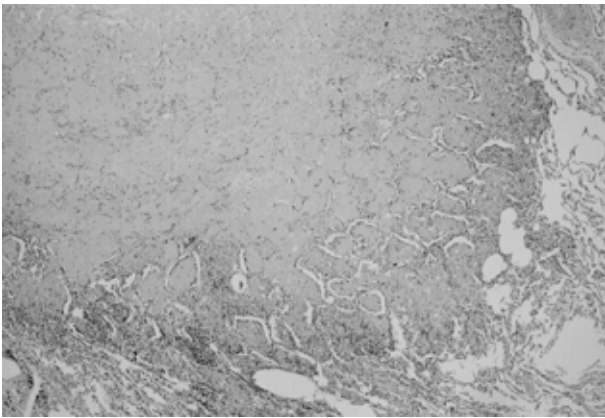
**Figure 2.** CT scan of the thorax shows multiple well-defined pulmonary nodules up to 1 cm in diameter.



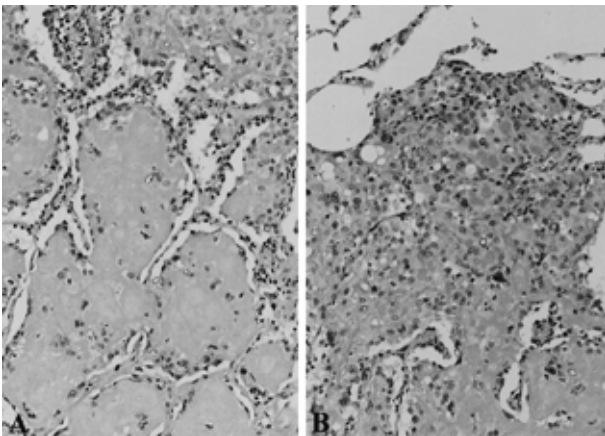
**Figure 3.** Gross appearances of the tumor cross-section reveal well-defined yellowish nodules with central necrosis( arrows )



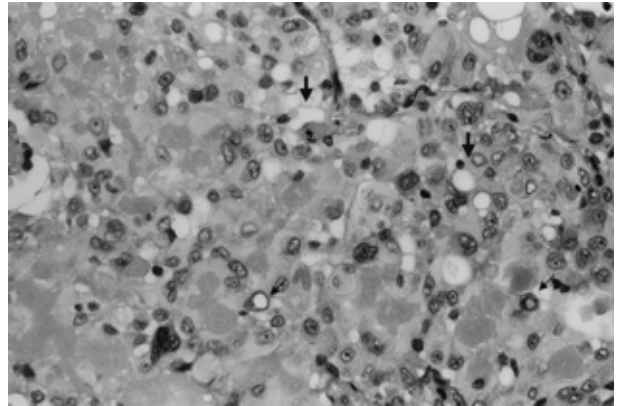
**Figure 4.** Low-magnification image reveals the tumor with a sharp border with the surrounding unremarkable lung parenchyma.



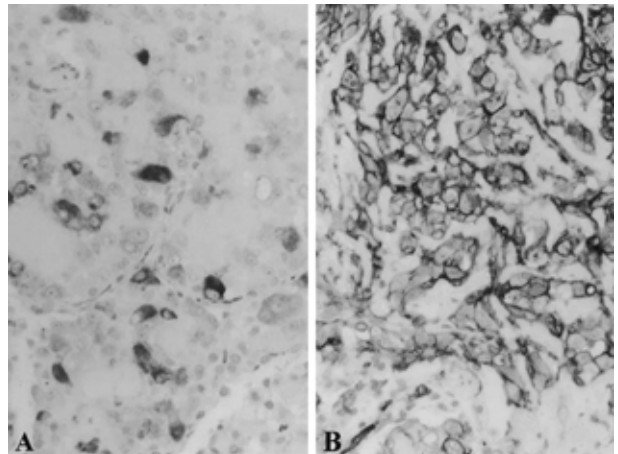
**Figure 5.** Histologically, the cellularity increases gradually from the center of the nodule to the periphery ( hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 40$  ).



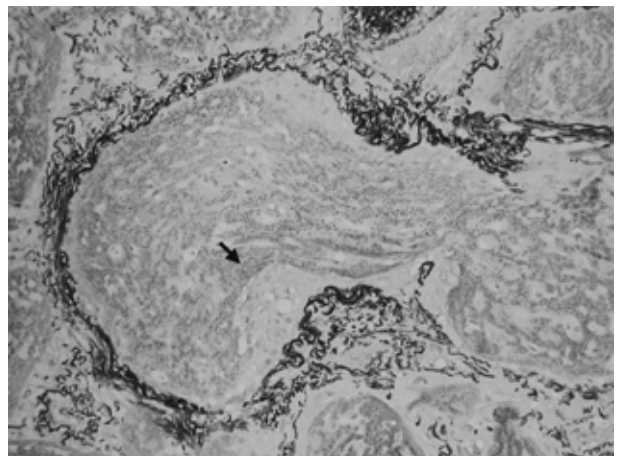
**Figure 6.** Histologically, the center of the nodule is occupied by hyalinized matrix ( **A** ) and the periphery of the nodules show intraalveolar proliferation of the tumor cells ( **B** ) ( hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 100$ , respectively )



**Figure 7.** Tumor cells show intranuclear inclusions ( small arrows ) or cytoplasmic vacuoles ( large arrows  $\times$  hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 200$  )



**Figure 8.** Immunohistologic staining shows that tumor cells were positive for endothelial markers, Factor VIII-related antigen ( **A** ) and CD31 ( **B** ).



**Figure 9.** Elastica staining shows vessel invasion of the tumor cells ( arrow )

**Table 1.** Clinical Summary of PEH From the Review of the Literatures

	Japan n = 34	Abroad n = 54	Total n = 88
Sex ( male/female )	14/20	11/43	25/63
Age at onset ( yr )			
Range	15-74	12-76	
Mean	46.1	38.4	41.4
Initial symptoms			
Nothing	26	22	48
Dyspnea	1	6	7
Cough	4	7	11
Chest pain	1	8	9
Others	3	13	16
Chest X-ray appearance			
Solitary	7	5	12
Multiple	27	49	76
Pleural effusion	3	6	9
Methods for diagnosis			
TBLB*	1	0	1
OLB <sup>†</sup> or Resection	29	46	75
Autopsy	2	1	3
Others	1	2	3
Unknown	1	5	6
Prognosis			
Death ( number )	8	16	24
Interval between diagnosis of PEH and death ( week )	10-66	2-288	

\*Transbronchial lung biopsy; <sup>†</sup>Open lung biopsy.

肉眼的所見 ( Figure 3 ): 切除肺内には腫瘍が 2 病変含まれており, その大きさは各々 0.7 cm 大, 0.5 cm 大で, 弾性硬であった. 2 病変共に同様の所見で, 断面は被膜を持たず, 境界明瞭, 黄白色調を呈し, 中心部に黄色調の壊死を示唆する部分を認めた.

病理組織学的所見 ( Figure 4 ~ 9 ): 腫瘍の中心部では壊死を伴い硝子化基質が主体を占め, その辺縁部で腫瘍細胞が肺胞腔内を充填するように増殖進展していた. 腫瘍細胞は類円形で, 豊富な胞体を有し胞巣状に増殖し, また硝子様基質内には腫瘍細胞が索状ないし小集塊を示して増殖していた. 核は中等度の異型性を有し, 時に核内空胞を伴うも, 核分裂像は認められなかった. 一部の腫瘍細胞では細胞質内空胞が認められた. 免疫組織染色では第 VIII 因子関連抗原および CD31, CD34 等の血管内皮のマーカーに陽性所見を呈し, PEH と診断された. なお, elastica 染色 ( レゾルシン・フクシン染色 ) では腫瘍の脈管内進展を認めた.

肺生検後の経過は順調で, 現在外来にて経過観察中である. 無症候にて 1 年 5 ヶ月経過するが, 腫瘍の数および大きさはほぼ不変である.

## 考 察

PEH は, 1975 年 Dail と Liebow が組織学的特徴から intravascular bronchioloalveolar tumor ( IVBAT ) と名づけ, その臨床病理学的特徴をまとめ<sup>1</sup> その後, 電顕的<sup>2</sup> および免疫組織学的<sup>3</sup> 所見から血管内皮細胞由来であることが解明された疾患である.

これまでに PEH としての報告例は 検索しうる範囲で自験例を含め, 本邦で 34 例<sup>3,6</sup> 海外で 54 例<sup>7-15</sup> 計 88 例があり, そのまとめを Table 1 に示す.

臨床的には比較的若年女性に好発し, 海外報告例では 40 歳以下の女性の占める割合が 42.6% であり, 本邦でも平均年齢は 46.1 歳と比較的若年者に発症する傾向を認めていた.

初発症状については, 本邦では無症状で, 検診等で初めて指摘される症例が多かったのに対して, 海外では有症状例が約半数を占め, 呼吸器症状以外に肺性肥大性骨関節症としての発症を若年者 3 例に認めていた<sup>7</sup>.

画像的特徴として全症例の 86.3% が胸部 X 線写真で両肺野に数 mm から 2 cm 程度の境界明瞭な小結節を呈していた. 時に石灰化<sup>13</sup> や胸水<sup>1,6,10,14</sup> を伴う例もある.

画像上の主な鑑別疾患として転移性肺腫瘍<sup>5</sup>、肉芽腫性感染症、珪肺症、多発性過誤腫、サルコイドーシス、結節性アミロイドーシス、肺胞タンパク症等多発肺結節を呈しうる疾患が挙げられる<sup>10</sup>。本症例の場合、特異な職歴および臨床症状はなく、悪性腫瘍の既往はあったが、子宮頸部の上皮内癌であり、この転移であることは極めて考えにくかった。また、諸検査においても他に原発を示唆する病変を認めなかった。

確定診断法には報告例の多くで開胸肺生検を必要としていた。

病理組織学的には腫瘍の中心部では硝子化基質が主体を占め、一方辺縁部では腫瘍細胞が肺胞充填性に胞巣状を呈して増殖する像が特徴的とされている。硝子化基質は一見アミロイド基質にも似るが本症例ではアルシアン靑染色陽性、コンゴー赤染色は陰性であった。また、腫瘍細胞には細胞質内空胞や小管腔様構造など血管構造を思わせる所見が認められる。免疫組織学的には血管内皮細胞マーカーである第 VIII 因子関連抗原、CD31、CD34、UEA-I (ulex europaeus agglutinin type I) 等が陽性となる。電顕では血管内皮細胞の特徴である Weibel-Palade 小体が観察される。病理組織学的な鑑別疾患として血管肉腫、類上皮血管肉腫、軟骨肉腫等が挙げられるが、いずれも腫瘍細胞の形態およびその細胞異型によって鑑別可能である<sup>10</sup>。

治療に関しては、有効な治療法は報告されておらず、単発例では切除、多発例で無症状であれば経過観察、有症状であれば主に対症療法が行われている。最近の報告で、腫瘍に糖質コルチコイド受容体を有するものがあるということが示されており<sup>4</sup>、症例によっては糖質コルチコイドの使用により治療効果を期待できる可能性が示唆される。

予後に関しては、診断後急速な経過で死亡<sup>8</sup>するものから長期的な経過をとる<sup>9</sup>ものまで様々であるが、5年以内に死亡する症例が42.5%を占めていた。死因は主に腫瘍の進行に伴う呼吸不全であった。有症状で発見される例では予後の悪い傾向があった。また、診断時胸水を認めている例では1年以上経過した症例が報告されておらず、その予後は不良であると思われた。肺外病変として最も多かったのは肝で16%の症例に認められた。

近年、遺伝子学的検索において complex unbalanced translocation(7;22)の発現が報告され、本疾患が解明されつつある<sup>11</sup>。

PEH はたとえ発育が緩徐であっても確実に進行性であるといわれており、本症例においても臨床症状を踏ま

えて、今後更なる経過観察が必要である。

本論文の要旨は第132回日本肺癌学会関東支部会(2001年12月、東京)において発表した。

## REFERENCES

1. 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*. 1983;51:452-464.
2. Corrin B, Manners B, Millard M, et al. Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J Pathol*. 1979;128:163-167.
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*. 1981;105:628-629.
4. Kumazawa Y, Maeda K, Ito M, et al. Expression of glucocorticoid receptor and 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase in a case of pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Mol Pathol*. 2002;55:61-64.
5. Machida E, Honda T, Kurai M, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma coexistent with pulmonary metastasis of thyroid cancer. *Int Med*. 2001;40:772-774.
6. Shirakusa T, Yoshida M, Tsutsui M, et al. Advanced intravascular bronchioloalveolar tumour and review of reports in Japan. *Respir Med*. 1989;85:127-132.
7. Ledson MJ, Convery R, Carty A, et al. Epithelioid haemangioendothelioma. *Thorax*. 1999;54:560-561.
8. Gabbay E, Matz L. Haemoptysis and rapid onset respiratory failure in a patient with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Aust NZ J Med*. 1996;26:712-713.
9. Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer*. 1987;60:2471-2475.
10. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2000. *N Engl J Med*. 2000;342:572-578.
11. Boudousquie AC, Lawce HJ, Sherman R, et al. Complex translocation (7;22) identified in an epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1996;92:116-121.
12. Gledhill A, Kay JM. Hepatic metastases in a case of intravascular bronchioloalveolar tumour. *J Clin Pathol*. 1984;37:279-282.
13. Luburich P, Ayuso MC, Picado C, et al. CT of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:562-565.
14. Buggage RR, Soudi N, Olson JL, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung. *Diagn Cytopathol*. 1995;13:54-60.
15. Erasmus JJ, McAdams HP, Carraway MS. A 63-year-old woman with weight loss and multiple lung nodules. *Chest*. 1997;111:236-238.