

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

谷口浩和¹・阿保 齊²・宮沢秀樹³・
能登啓文³・泉 三郎¹

要旨 **背景**．類上皮血管内皮腫は，血管内皮由来の比較的稀な腫瘍である．今回我々は，肺肝類上皮血管内皮腫の 1 例を経験したので報告する．**症例**．29 歳の男性．検診の胸部レントゲン及び胸部 CT にて両側肺に多発性の小結節影を認められ，開胸肺生検を施行し，生検組織より類上皮血管内皮腫と診断した．また，肝にも多発結節影が認められ，腹腔鏡下肝生検術を行い，肝に認められた多発結節影も同じ病変であることが確認された．初診から 6 年 4 か月後に上腹部痛が出現し，当科を受診．肺病変は初診時に比し若干の増大しか認めなかったが，腹部 CT にて肝左葉の腫瘤が増大しているのが認められ，それによる圧迫もしくは浸潤によると考えられる門脈左枝の閉塞を認めた．肝病変に対して経皮肝動脈塞栓術を施行したが，あまり良い効果は得られなかった．その後，腫瘍の増大により黄疸が出現して全身状態が悪化し，初診から 6 年 8 か月後に死亡した．**結論**．肺肝類上皮血管内皮腫と診断後，肺病変はあまり変化しなかったが，肝病変が急速に悪化し死に至った興味深い症例と考えられた．(肺癌．2003;43:745-749)

索引用語 類上皮血管内皮腫，血管内細気管支肺胞細胞腫瘍，肺，肝

A Case of Fatal Growth at Liver Lesions in Epitheloid Hemangioendothelioma Involving Lung and Liver

Hirokazu Taniguchi¹; Hitoshi Abo²; Hideki Miyazawa³;
Hirofumi Noto³; Saburo Izumi¹

ABSTRACT **Background.** Epitheloid hemangioendothelioma is a rare tumor which originates from hemangioendothelial cells. We report a case of epitheloid hemangioendothelioma involving the lung and liver. **Case.** A 29-year-old man was admitted to our hospital, because of multiple small nodular shadows on a chest radiograph and CT taken at a regular medical examination. Open lung biopsy yielded a diagnosis of epitheloid hemangioendothelioma of the lung. His abdominal CT showed some small nodular shadows in the liver, which were diagnosed as the same epitheloid hemangioendothelioma by laparoscopic biopsy. He was followed with no treatment for the tumors, and six years later, he was admitted to our hospital because of epigastralgia. The lung lesions were slightly enlarged compared to six years previously, but the liver lesions had significantly enlarged and the left branch of the portal vein was occluded by compression or invasion of the tumor. Transcatheter arterial embolization was done, but showed no effect. Then, he suffered from jaundice due to the enlarged liver tumors. Six years and eight months after the first admission, he died. **Conclusion.** This rare case of epitheloid hemangioendothelioma involving the lung and liver was unique in terms of the enlargement of the liver lesions. (JJLC. 2003;43:745-749)

KEY WORDS Epitheloid hemangioendothelioma, Intravascular bronchioloalveolar tumor, Lung, Liver

富山県立中央病院 ¹内科，²放射線科，³呼吸器外科．
別刷請求先：谷口浩和，富山県立中央病院内科，〒930-8550 富山県富山市西長江 2-2-78 (e-mail: tan@tch.pref.toyama.jp)．
Department of ¹Internal Medicine, ²Radiology, ³Thoracic Surgery,
Toyama Central Prefectural Hospital, Japan.

Reprints: Hirokazu Taniguchi, Department of Internal Medicine,
Toyama Prefectural Central Hospital, 2-2-78 Nishinagae, Toyama-
city, Toyama 930-8550, Japan (e-mail: tan@tch.pref.toyama.jp)
Received July 7, 2003; accepted September 5, 2003.
© 2003 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

類上皮血管内皮腫は、血管内皮由来の比較的稀な腫瘍であり、Dail ら¹ により 1975 年に intravascular bronchioalveolar tumor (IVBAT) として初めて報告された。

今回我々は、類上皮血管内皮腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：29 歳，男性。

主訴：胸部レントゲン異常影。

既往歴：小学生時，慢性副鼻腔炎。29 歳時，右上腕石灰化上皮腫。

職業歴：22 歳から無線中継所管理。

生活歴：喫煙歴，1 日 40 本。飲酒歴，1 日に水割り 4 杯。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：会社検診にて，胸部レントゲン上両肺に無数の小結節影を指摘され，当科を初診し，精査のため入院とした。

入院時身体所見：身長 174 cm，体重 63 kg，血圧 134/88 mmHg，脈拍 78/分・整，呼吸数 16 回/分，体温 35.6℃，結膜には貧血・黄疸はなし，表在リンパ節は触知せず，心音は整で心雑音なし，呼吸音は両側やや減弱しているがラ音は聴取されず。腹部は異常なし，浮腫なし，パチ状指なし，チアノーゼなし。右上腕皮膚に直径 1 cm 程度の結節。

入院時の検査所見を Table 1 に示す。CEA，SCC，CA 19-9，NSE 等の腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

入院時の胸部レントゲン写真 (Figure 1) 及び胸部 CT (Figure 2) には，両側肺に直径 5～8 mm の辺縁明瞭な小結節影が気管支血管とは無関係に多数散在しているのが認められた。また，腹部 CT (Figure 3) 及び MRI にて，肝臓にも多発する小結節影を認めた。

入院後経過：入院当初，癌の多発性肺転移，肝転移を疑った。診断のため開胸肺生検を施行し，右上葉の結節を採取した。

生検組織 (Figure 4A) には径 4～5 mm の結節が散在しており，結節の中心部分は硝子様あるいは粘液腫状の基質の中に多角形細胞が散在性に認められた。結節の辺縁部には上皮様の腫瘍細胞の増殖が認められ，その腫瘍細胞は比較的均一で大きく明るい胞体を有し，胞体内には空胞の形成が認められる。腫瘍細胞は，血管内腫瘍マーカーである第 VIII 因子関連抗原陽性であり，Vimentin も陽性であった。それらの所見より類上皮血管内皮腫と診断した。その後，腹腔鏡下肝生検術を行い，肝臓に認められた多発結節影も同じ病変であることが確認された (Figure 4B)。

類上皮血管内皮腫に対しては特に治療を行わず，外来にて不定期に経過観察を受けていた。

初診の 6 年 4 か月後に上腹部痛が出現し，当科を受診。肺病変 (Figure 5，6) は初診時に比し若干の増大しか認めなかったが，腹部 CT (Figure 7) にて肝左葉の腫瘍が増大しているのが認められ，それによる圧迫もしくは浸

Table 1. Laboratory data on the first admission

Hematology		AST	28 IU/l
WBC	6500 /mm ³	ALT	32 IU/l
Neu	59.0 %	ALP	135 IU/l
Eos	1.4 %	BUN	16 mg/dl
Baso	0.6 %	Tumor marker	
Lymph	34.7 %	CEA	< 0.5 ng/ml
Mono	4.3 %	SCC	1.4 ng/ml
RBC	523 × 10 ⁴ /mm ³	CA19-9	< 6 U/ml
Hb	15.7 g/dl	NSE	6.2 ng/ml
Ht	46.6 %	Sputum culture	
Plt	21.9 × 10 ⁴ /mm ³	<i>S. aureus</i>	+
ESR	1 mm/h	<i>H. parainfluenzae</i>	+
Serology		Smear negative of an acid-fast bacterium	
CRP	0.0 mg/dl		
Biochemistry		Sputum cytology	Class
TP	6.3 g/dl		
Alb	3.62 g/dl		
LDH	260 IU/l		

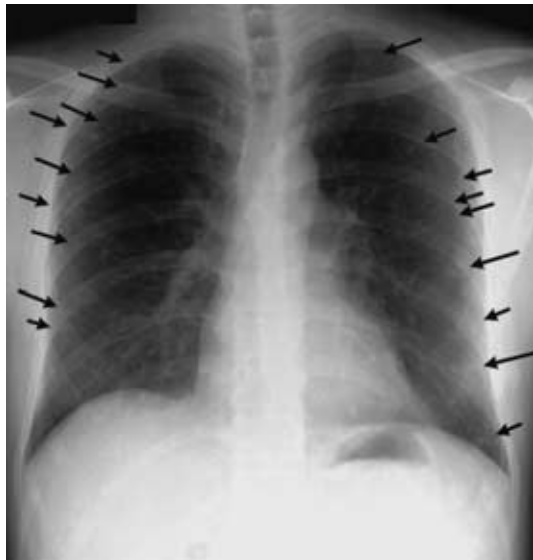


Figure 1. Chest radiograph on first admission, showing multiple small nodular shadows in bilateral entire lung fields (arrows)



Figure 2. Chest CT scan on the first admission, showing multiple small nodular shadows in bilateral entire lung fields (arrows)

潤によると考えられる門脈左枝の閉塞を認めた。経皮肝動脈塞栓術を行い、塩酸ドキソルピシン（アドリアマイシン®）とマイトマイシンCと油性ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドールウルトラフルイド®）の混和液を注入したが、腫瘍は乏血性であり油性ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの集積は不良であった。その後もさらに腫瘍は増大を続け、それにより生じた閉塞によると考えられる黄疸が出現し、血清 T-Bil は、21.9 mg/dl まで上昇した。内視鏡的胆道ドレナージ術を行ったが減黄はできなかった。その後も徐々に全身状態が悪化し、初診から 6 年 8 か月後に死亡した。

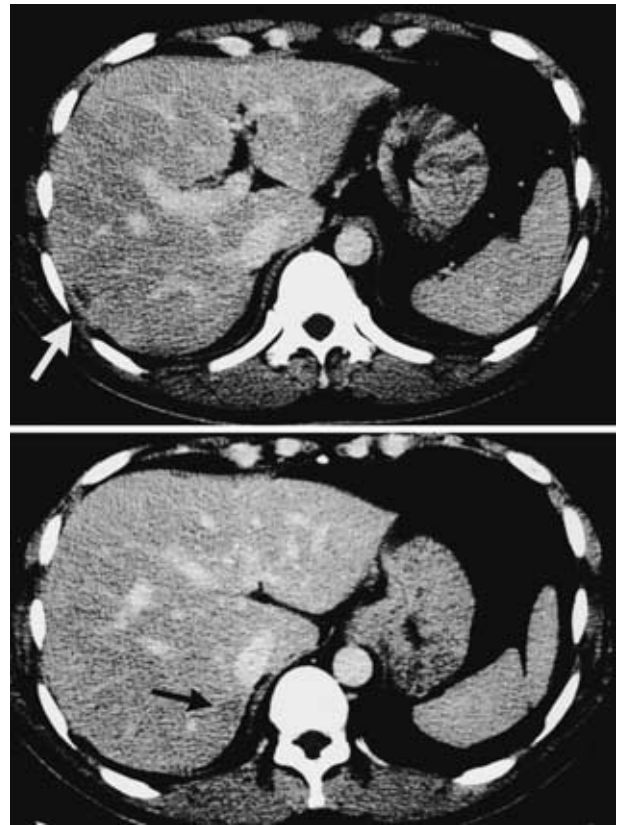


Figure 3. Abdominal CT scan on the first admission, showing small nodules in the liver (arrows)

考 察

Dail ら¹ は、胸部レントゲン写真上両側肺野の多発性結節性陰影を示し、腫瘍細胞が肺胞構造を破壊せずに進展し肺血管と気道への浸潤傾向を示す病理組織像を呈する肺腫瘍を、intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT)として初めて報告した。当初は、肺胞上皮細胞由来の腫瘍と考えられていたが、Corrion ら² は、電子顕微鏡所見よりこの腫瘍細胞内に Weibel-Palade body が認められることを示唆し、血管内皮細胞由来であると解明した。さらに、Weiss ら³ は、他の組織に発生した本症と同じ組織像を示した疾患を報告し、類上皮血管内皮腫 (epitheloid hemangioendothelioma) と名付けた。近年も、骨^{4,5} 筋肉⁴ 大網⁶ 縦隔⁷ など様々の臓器に発生した症例が報告されている。現在では、IVBAT は、肺に発症した類上皮血管内皮腫と考えられていて、現在までに本邦で約 40 例、海外で約 50 例が報告されている。

本疾患は、女性が 80% を占めると言われている。⁸ 年齢分布は、1 歳から 76 歳で平均 40 歳と、比較的若年者層に分布が強い。画像上の所見は、胸部レントゲン写真上多発性結節性陰影を示し、胸部 CT では気管支血管系と

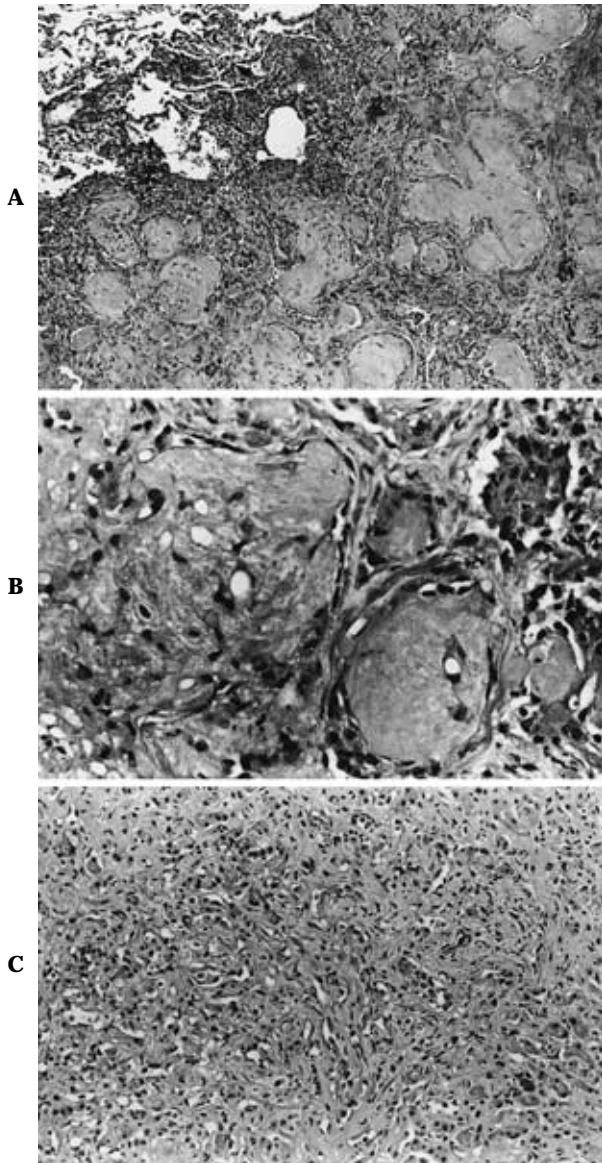


Figure 4. Histopathologic findings from open lung biopsy (A: $\times 50$, B: $\times 200$; hematoxylin and eosin stain) and from liver biopsy under laparoscopy (C: $\times 100$; hematoxylin and eosin stain)

無関係に両側肺野に分布していることが認められることが多いが、稀に孤立性陰影を示すこともある⁸。また、予後に関しては、長期生存例から、急速に進行して死亡した例まで様々であるが、約4割は5年以内に死亡している⁸。

本疾患の組織像は、腫瘤に被膜はなく、腫瘤の中心部には硝子様基質が主体となっており、辺縁部では肺胞腔に腫瘍細胞が突出して増殖している像が典型的とされている⁸。腫瘍細胞は、空胞や小管腔を認める時があり、多角形や紡錘形を示し、電顕的には Weibel-Palade body

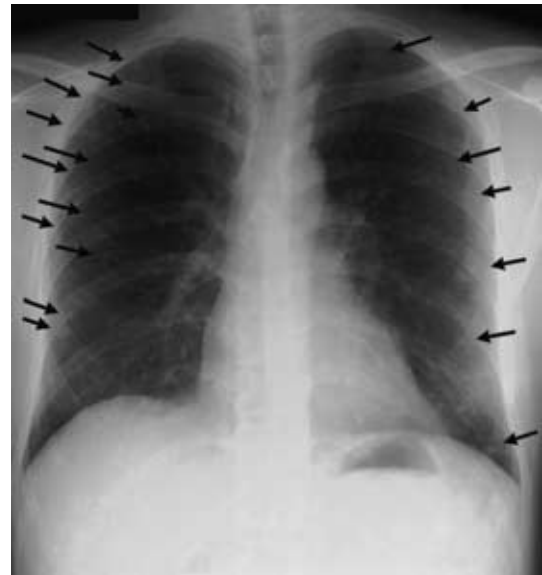


Figure 5. Chest radiograph, six years after the first medical examination, showing multiple small nodular shadows which had enlarged slightly (arrows)

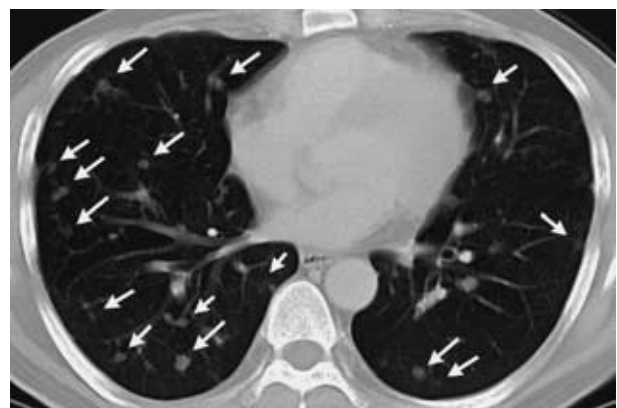


Figure 6. Chest CT scan, six years after the first medical examination. The multiple small nodules had grown slightly (arrows)

を認める⁹。免疫組織学的には、血管内皮細胞のマーカーである第 VIII 因子関連抗原⁸、Vimentin、CD31、CD34、UEA-I などが陽性となる。

本症例は、肺と肝で病変が証明されたが、肺と肝の両方に病変が認められた例は肺類上皮血管内皮腫の20%と報告されている⁸。Eggleston は¹⁰、類上皮血管内皮腫の原発巣が一つとは限らないと唱えており、肺と肝両方に病変が認められたものは、転移により双方に病変が生じたのか、もしくは双方に同時に病変が出現したのか不明である。本症例もその診断は困難である。

治療としては、安藤ら¹¹は、肺類上皮血管内皮腫の治

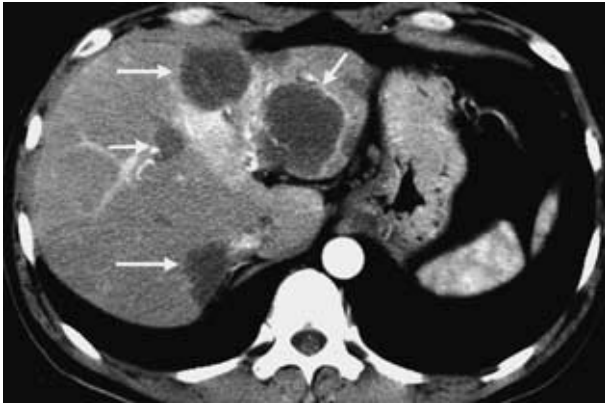


Figure 7. Abdominal CT scan six years after the first medical examination, showing large nodules (arrows)

療として、病変が単発である症例は手術切除し、片側肺発症例もしくは胸水貯留例には外科治療もしくは対症療法、両側多発例は対症療法、と唱えている。手術不能例に対しては、現段階では有効な治療はあまり示されていない。過去に報告されているものでは、mitomycin C, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, vincristine, tegafur, cisplatin などによる治療¹² や、ホルモン療法、放射線療法などの報告があるが、どれも有効性を示していない。一方、carboplatin + VP-16 にて完全寛解となった 1 症例の報告¹³ があり、また、自然寛解した報告もある¹⁴ が、例外的な症例と考えたほうがよいと思われる。近年、腫瘍細胞に糖質コルチコイド受容体を持つ症例があると報告¹⁵ されており、糖質コルチコイドによる治療が期待されている。

本症例は、診断後、肺病変はわずかにしか増大しなかったにもかかわらず、肝病変が急速に増大して死に至った点が興味深い。過去にも本症例と同様に、肺病変よりも肝病変の増大の方が早いという例の報告がある¹⁰ ため、その病変部位により増大速度に差違があるのかは不明である。Figure 3B と Figure 7 は、ほぼ同じスライスであるが、肝 S₇ の病変は初診時から認められたものが増大し、肝 S_{2,3} の病変は初診時には認められないくらい小さかったものが急速に増大したと考えられた。すなわち肝内病変の増大速度にはばらつきが認められる。肝には本腫瘍の増大を促す何らかの作用があるのかもしれないし、それはどの病巣にも同じ程度に作用するわけではないようである。今後のさらなる症例蓄積と病態解明に期待する。また、肝病変に対しての経皮肝動脈塞栓術は、あまり良い効果は得られなかった。今後、手術不能例に

対するよりよい治療法の発見、開発が期待される。

謝辞：本症例に対し、富山県立中央病院臨床病理科内山明央先生、三輪淳夫先生、内科荻野英朗先生、里村吉威先生、外科藪下和久先生、放射線科日野祐資先生に多大な御協力をいただきました。誌上にて深謝いたします。

REFERENCES

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
2. Corrin B, Manners B, Millaed M, et al. Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J Pathol.* 1979;128:163-167.
3. Weiss SW, Wnzing FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor of often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982;50:970-981.
4. 高橋芳久, 黒田雅彦, 泉 美貴, 他. 下肢を中心に顕著な多発性を示した類上皮血管腫の一例. *病理と臨床.* 2002; 20:1187-1190.
5. 山崎正弘, 武島幸男, 井内康輝, 他. 腓骨に発生した類上皮血管内皮腫の 1 例. *診断病理.* 2001;18:194-196.
6. 寺島秀夫, 斎藤昌宏, 高橋さつき, 他. 大網原発類上皮血管内皮腫の 1 例. *日消外会誌.* 2002;35:1848-1851.
7. 磯和理貴, 長谷川誠紀, 佐藤雅明, 他. 上前縦隔に発生した Epithelioid hemangioendothelioma の 1 例. *肺癌.* 2000; 40:162.
8. 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.
9. Weldon-Linne CN, Victor TA, Christ ML. Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:628-629.
10. Eggleston JC. The intravascular bronchioloalveolar tumor and the sclerosing hemangioma of the lung: misnomers of pulmonary neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 1985; 2:270-280.
11. 安藤公英, 白日高歩. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の現状. *日胸.* 1995;54:502-506.
12. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J.* 1998;12:89-96.
13. Pinet C, Magnan A, Garbe L, et al. Aggressive form of epithelioid hemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J.* 1999;14:237-238.
14. Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer.* 1987;60:2471-2475.
15. Kumazawa Y, Maeda K, Ito M, et al. Expression of glucocorticoid receptor and 11 β hydroxysteroid dehydrogenase in a case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Mol Pathol.* 2002;55:61-64.