

肺類上皮血管内皮腫の1例

古川千幸^{1,2}・埴淵昌毅¹・篠原 勉²・
石倉久嗣¹・木村 秀¹

要旨 — **背景**. Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma (PEH) は本邦での報告症例数が40例程度の稀な腫瘍である。検診にて発見されたPEHの1例を経験したので報告する。**症例**. 19歳, 女性. 学校検診にて胸部異常影を指摘され当院に紹介された。胸部X線および胸部CTで比較的境界明瞭な小結節影を両肺野にびまん性に認めた。経気管支肺生検では診断に至らず, 2005年3月に胸腔鏡下肺生検を施行した。HE染色では中等度の核異型を示す上皮様細胞を認め, 免疫組織染色にて第VIII因子関連抗原およびCD34陽性であったため, 肺類上皮血管内皮腫と診断した。初診から2年が経過した現在, 胸部CTでは若干の陰影の増大傾向を認めるものの, 無症状であるため, 無治療にて経過観察中である。**結論**. 検診発見されたPEHの1例を報告した。(肺癌, 2006;46:811-815)

索引用語 — 肺類上皮血管内皮腫, 胸腔鏡, 第VIII因子関連抗原, CD34

A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

Chiyuki Furukawa^{1,2}; Masaki Hanibuchi¹; Tsutomu Shinohara²;
Hisashi Ishikura¹; Suguru Kimura¹

ABSTRACT — **Background**. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) is a rare tumor of the lung deriving from vascular endothelial cells. **Case**. A 19-year-old woman was referred to our hospital because of an abnormal shadow on her chest X-ray film. Chest radiograph and CT on admission showed well-defined multiple small nodules in bilateral lung fields. As pathological findings of specimens resected by video-assisted thoracoscopic surgery revealed atypical epithelioid cells and stained for factor VIII-related antigen and CD34, a diagnosis of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma was made. She was given no medication but has no symptoms without specific medication for 2 years after her first admission, although chest CT findings demonstrated mild progression of the disease. **Conclusion**. We report a case of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma found on a school medical check up. (*JJLC*. 2006;46: 811-815)

KEY WORDS — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Video-assisted thoracoscopy, Factor VIII-related antigen, CD34

緒言

肺類上皮血管内皮腫 (Pulmonary Epithelioid Heman-

gioendothelioma: 以下 PEH) は稀な肺腫瘍であり, 1973年に Farinacci らにより肺脱落膜症 (Deciduosis) として初めて報告され,¹ 1975年に Dail と Liebow により類似

¹徳島赤十字病院呼吸器科; ²徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科.

別刷請求先: 古川千幸, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科, 〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 (e-mail: full-happy@clin.med.tokushima-u.ac.jp).

¹Division of Respiratory Medicine, Tokushima Red Cross Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Institute of Health Biosciences, The University of

Tokushima Graduate School, Japan.

Reprints: Chiyuki Furukawa, Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kuramotocho, Tokushima 770-8503, Japan (e-mail: full-happy@clin.med.tokushima-u.ac.jp).

Received March 6, 2006; accepted September 25, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	429×10 ⁴ /μl	GOT	21 U/l	CRP	0.20 mg/dl
Hb	13.8 g/dl	GPT	10 U/l	Anti-nuclear Ab	< ×40
Ht	40.4%	LDH	228 U/l	PR3-ANCA	< 10 EU
WBC	7030/μl	T-bil	0.7 mg/dl	MPO-ANCA	< 10 EU
neut.	53.5%	γ-GTP	13 U/l	ACE	8.4 IU/l
lymph.	37.1%	CK	53 U/l	KL-6	135 U/l
mono.	7.3%	AMY	28 U/l	IgG	998 mg/dl
eos.	1.7%	T-cho	127 mg/dl	IgA	224 mg/dl
Plt.	22.0×10 ⁴ /μl	TG	63 mg/dl	IgM	259 mg/dl
ESR	9 mm/hr	TP	7.6 g/dl	IgE	39 IU/ml
		Alb	5.0 g/dl	Tumor marker	
		BUN	8 mg/dl	CEA	0.6 ng/ml
		Cr	0.7 mg/dl	Cyfra	1.0 ng/ml
		Na	141 mEq/l	proGRP	16.9 pg/ml
		K	4.1 mEq/l	CA19-9	8 U/ml
		Cl	104 mEq/l	SCC	2.3 ng/ml
		Ca	10.7 mg/dl	NSE	8.8 ng/ml

組織所見を示す20例が集められ Intravascular Bronchioloalveolar Tumor (IVBAT) と命名された。² 今回我々は、検診で胸部異常影を指摘され、胸腔鏡下肺生検 (Video-assisted Thoracoscopic Surgery: 以下 VATS 下肺生検) にて PEH と診断した1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：19歳，女性，大学生。

主訴：胸部異常陰影の精査（自覚症状なし）。

既往歴：15歳，肺炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，粉塵吸入歴なし。

現病歴：自覚症状はなかったが，2003年の学校検診にて胸部X線上両肺野に多発性の小結節影を指摘され，精査目的にて当科紹介となった。

初診時現症：身長162cm，体重46kg，意識清明，血圧104/52mmHg，脈拍72/分・整，体温36.6℃，チアノーゼ・ばち状指なし，表在リンパ節を触知せず，心音・呼吸音異常なし，腹部異常所見なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血算および生化学検査に異常なく，ESR 9mm/hr，CRP 0.2mg/dl と炎症反応も認めなかった。抗核抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA はすべて陰性で，ACE，KL-6 および腫瘍マーカーも基準値内であった。喀痰一般細菌培養では有意な菌は検出されず，抗酸菌塗抹培養も陰性，細胞診は陰性であった。

画像所見：初診時の胸部X線 (Figure 1) では両肺にびまん性に分布する多発性の小結節影を認めた。胸部



Figure 1. Chest radiograph taken on admission showing multiple small nodules in both lungs.

CT (Figure 2) では両肺野に径5~10mm大の結節影が多発していた。結節は肺野末梢に優位で，上肺野から下肺野まで均等に分布しており，境界は比較的明瞭であった。肺門・縦隔リンパ節腫大および胸水は認められなかった。

臨床経過：画像所見より転移性肺腫瘍などを疑い全身検索を行ったが，肺野以外には異常所見はなく，原発巣と考えられる病巣も認められなかった。気管支鏡検査を



Figure 2. Chest CT taken on admission showing multiple, various sized nodules up to 10mm in diameter throughout bilateral lung fields.

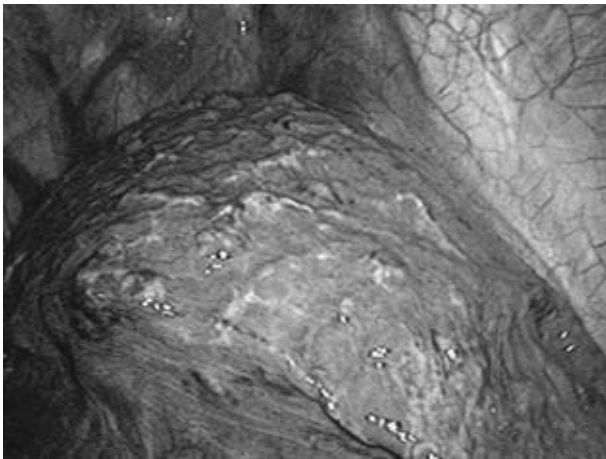


Figure 3. Video-assisted thoracoscopic view showing multiple nodular lesions in the lung surface. These nodules had well-defined margins and were grayish white with a red-dish rim.

施行したが確定診断に至らなかったため VATS 下肺生検を勧めた。しかしながら、本人の同意が得られず経過観察となっていた。2005 年 3 月の胸部 CT にて結節影の増大傾向を認めたため、同意のうえ、2005 年 3 月中旬に VATS 下肺生検を施行した。

胸腔鏡による肉眼的所見では、胸腔内に胸膜癒着や胸水はなく、肺表面に多発性の白色結節状病変を認めた。結節は大小不同で、結節周囲は赤色調、中心部は白色調であった (Figure 3)。結節を含む右中葉の一部を部分切除し、組織学的検査に提出した。

病理組織学的所見：腫瘍は不整形をした 1~2 mm 大の小結節を形成し、肺内に散在性に認められた。組織学

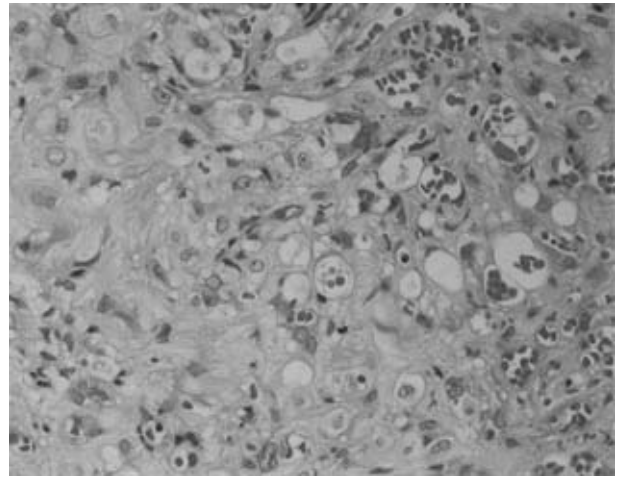


Figure 4. Microscopic findings of pathological specimens. Tumor cells had round or ellipsoid nuclei. Vacuoles were recognized near nuclei of tumor cells. Some tumor cells contain red blood cells in the vacuoles (HE ×400).

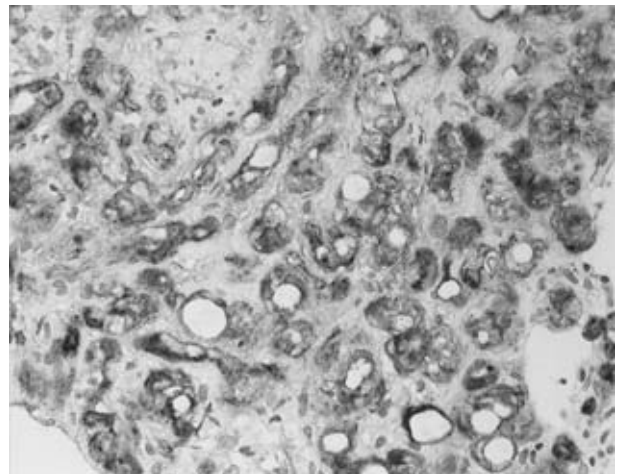


Figure 5. Immunohistochemical staining of pathological specimens. Tumor cells were strongly stained for factor VIII-related antigen (IHC ×400).

的に腫瘍細胞は、硝子様間質を伴って好酸性の細胞質を持ち、核小体は明瞭で、中等度の核異型を示す類円形から短紡錘形の核を有する上皮様細胞であった。腫瘍細胞内には、赤血球を含有する未熟な管腔形成も認められた (Figure 4)。腫瘍細胞は血管内皮細胞のマーカーである第 VIII 因子関連抗原、CD34 が陽性であり (Figure 5)、本腫瘍を PEH と診断した。

初診から 2 年、診断確定から 8 ヶ月経過し、胸部 CT では初診時と比較して粒状影の数・大きさともに若干の増大傾向を示すのみである。PEH に対する有効な治療は

確立されておらず、本人の自覚症状もないことから無治療にて経過観察中である。

考 察

PEH は 1975 年に Dail と Liebow が肺血管と末梢気道に浸潤する傾向の顕著な腫瘍を IVBAT として初めて報告した。² 彼らは腫瘍細胞が肺胞上皮由来のものであると考えていたが、1979 年 Corrin らは電顕的観察により、血管内皮細胞に存在する Weibel-Palade Body を本症の腫瘍細胞の細胞質内にみだし、血管内皮由来とみなした。³ その後、腫瘍細胞内に第 VIII 因子関連抗原、Vimentin、CD31 といった血管内皮抗原の発現が報告され、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。^{4,6} 1982 年に Weiss らは軟部組織に発生する特徴的な組織像を示す低悪性度の血管性腫瘍をまとめ、その特徴から類上皮血管内皮腫 (Epithelioid Hemangioendothelioma : EHE) と呼ぶことを提唱し、肺の IVBAT はこれと同じ範疇の腫瘍、すなわち肺の EHE であるとした。⁵ 現在では肺原発のものは肺類上皮血管内皮腫 (PEH) と呼ぶのが一般的である。

EHE は同時多発的に病変を認めることが多く、多中心的に発生する腫瘍であるという報告もあり、様々な臓器病変がみられるが、肺外病変は肝病変が最も多く、本邦例、海外例でも約 20% を占める。他の臓器病変としては、軟部組織、リンパ節、骨、乳腺、胸膜、皮膚、脳などが報告されており、血管内皮細胞の存在するいずれの臓器にも発生する可能性がある。⁷ 本症例では明らかな肺外病変は認められなかった。

PEH の本邦での報告症例数は 40 例程度とその頻度は稀である。PEH は若年女性に多く、症例の約半数は 40 歳以下で、80% が女性であるとされている。⁸ 無症状で血液検査でも異常を認めず、胸部異常陰影で発見されることが多い。画像的には辺縁明瞭で径 2 cm 以下の多発性結節影を呈することが多く、ときに孤立性の結節影として発見されることもある。⁹ 本症例の胸部 CT では境界が比較的明瞭な径 5~10 mm 大の結節影が両肺野にびまん性に分布しており、PEH の典型的な画像所見であった。画像的な鑑別疾患として良性転移性平滑筋腫、転移性肺腫瘍、肉芽腫性疾患、結節性肺アミロイドーシスなどが挙げられるが、画像所見のみでの鑑別は困難なことが多い。

診断に関しては外科的肺生検で確定されることが多く、経気管支肺生検で診断されることは稀である。病理組織像では、腫瘍細胞は主として乳頭状ないし平面状の上皮様結合を示す小集塊として出現し、核は偏在性である。細胞質はライトグリーンに淡染性で細胞質内空胞がみられることがあり、本症に特徴的所見とされる。¹⁰ ま

た、腫瘍細胞は既存の肺胞構造を破壊することなく増殖し、肺胞孔を通じて進展していく傾向を示すことも特徴とされている。免疫染色では腫瘍細胞は Vimentin 陽性であり、Keratin などの上皮性マーカーは陰性である。特徴的なことは第 VIII 因子関連抗原、UEA-1、CD31、CD34、Thrombomodulin などの血管内皮細胞のマーカーが陽性となることで、鑑別上重要である。本症例でも腫瘍細胞は第 VIII 因子関連抗原、CD34 が陽性であり PEH の診断根拠となった。

PEH の進行は通常緩徐であるが、予後は症例により大きな差がある。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。¹² Kitaichi らの報告によると胸水を伴うもの、組織学的に Fibrinofibrous Pleuritic Lesion with Extrapleural Proliferation of Tumor や Spindle Cell を認める例では有意に予後不良であるとされる。¹³

治療は手術可能な単発病変の例では外科的切除が望ましいとされているが、多くは手術不能である。現在までに種々の抗癌剤⁸ やステロイド剤、³ 抗エストロゲン剤、¹⁴ 抗結核剤³ あるいは放射線療法¹² が試みられているものの、いずれも有効性は確立されていない。また、自然緩解例の報告¹³ もあり、本症の治療に関してはさらなる検討が必要である。本症例では上記を勘案し、本人の自覚症状もないことから無治療にて経過観察中である。

PEH の 1 例を経験した。比較的若年者に肺野の多発結節影を認める症例では、頻度は少ないものの PEH の可能性を考慮する必要があると考えられた。

謝辞：稿を終えるに当たり、本症例の診断に多大な御協力を頂きました当院呼吸器科の近藤治男先生および当院病理部の藤井義幸先生に深謝致します。

REFERENCES

1. Farinacci CJ, Blauw AS, Jennings EM. Multifocal pulmonary lesions of possible decidual origin (so-called pulmonary decidualosis): report of a case. *Am J Clin Pathol.* 1973; 59:508-514.
2. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Clin Pathol.* 1975;78:6a-7a.
3. Corrin B, Manners B, Millard M, et al. Histogenesis of the so-called "Intravascular bronchioloalveolar tumour". *J Pathol.* 1979;128:163-167.
4. Weldon-Linne CM, 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.
5. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma.

- Cancer*. 1982;50:970-981.
6. Miettinen M, Lindenmayer AE, Chaubal A. Endothelial cell markers CD31, CD34, 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*. 1994;7:82-90.
 7. Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer*. 1994;73:610-615.
 8. 中野泰克, 黒石重城, 白井正浩, 他. 学校検診にて発見された Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の 1 例. 日呼吸会誌. 2004;42:1001-1008.
 9. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol*. 1986;3:259-287.
 10. 本間慶一, 根本啓一, 渡辺芳明, 他. IVBAT (intravascular bronchioloalveolar tumor) の 1 例. 日臨細胞誌. 1996;35:309-314.
 11. Miettinen M, Collan Y, Halttunen P, et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Cancer*. 1987;60:2471-2475.
 12. 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.
 13. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J*. 1998;12:89-96.
 14. 中尾 丞, 高原 耕, 高橋直喜. 肺と下肢軟部組織に発生した Epithelioid Hemangioendothelioma の 1 例. 肺癌. 1993;33:579-584.