

胸膜の類上皮血管内皮腫の1例

石川将史¹・川上賢三¹・木曾末厘乃¹・島田一恵²

要旨——**背景**. 類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma : EHE) は全身のいずれにも発生し得る血管内皮由来の中間悪性の腫瘍で、肺・肝・骨・軟部組織に多い。多彩な臨床・画像所見を呈し、確定診断には組織学的検索を要するため、胸膜原発例の報告は稀である。**症例**. 65歳男性。左肩～胸部痛が徐々に悪化し、画像上左胸水貯留を指摘された。気管支鏡検査、胸水穿刺、局所麻酔下胸膜生検では確定診断が得られなかったため、全身麻酔下に胸腔鏡下左胸膜生検を施行した。び漫性の白色の胸膜肥厚と部分的な胸膜癒着を認め、胸水細胞診では高度異型細胞、術中迅速病理診断では悪性胸膜中皮腫などの悪性病変が疑われたが、術後の病理標本では血管内皮マーカー陽性でEHEと診断された。有効な治療法が確立されていないため、積極的治療は行わずに外来で経過観察した。左胸水の増量と左肺下葉の腫瘤陰影の出現とともに、強い疼痛と呼吸困難を来したため、オピオイドなどの投与や在宅酸素療法を要したが発症後約18ヵ月で死亡した。**結論**. EHEの臨床経過は多彩であることが知られているが、胸膜発生のEHEは他部位に比して予後が悪く、治療法も確立されていない。予後不良であった胸膜原発のEHE症例を経験したので報告する。(肺癌. 2008;48:841-845)

索引用語——類上皮血管内皮腫, 胸膜, 胸水

A Case of a Pleural Epithelioid Hemangioendothelioma

Masashi Ishikawa¹; Kenzo Kawakami¹; Marina Kiso¹; Kazue Shimada²

ABSTRACT——**Background**. Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare endothelium-derived vascular tumor of intermediate malignancy which can develop in any organ, but most commonly occurs in the lung, liver, bone, or soft tissues. Because of its high variability in clinical presentations or radiographic findings, EHE usually requires histological studies for a definitive diagnosis, so primary pleural EHEs are less often reported. **Case**. A 65-year-old man presented complaining of progressive left shoulder and chest pain. Chest radiography and computed tomography (CT) scan demonstrated left pleural effusion. Because fiberoptic bronchoscopy, thoracocentesis, and pleural biopsy under local anesthesia were all insufficient for diagnosis, video-assisted thoracoscopic pleural biopsy under general anesthesia was undertaken. On thoracoscopy, parietal and visceral pleura were diffusely thick and whitish, with partial pleural adhesions. Cytological examination of the left pleural effusion showed highly atypical cells, and undifferentiated malignancy resembling malignant mesothelioma was suspected on frozen section analysis of the left pleural biopsy. With positive vascular-endothelial immunohistochemical markers, postoperative histopathologic studies revealed this pleural tumor to be an EHE. Because there is no established treatment of choice for unresectable EHEs, the patient was followed on an outpatient basis without treatment. With the accumulation of left pleural effusion and the appearance of a pulmonary parenchymal nodule in the left lower lobe, the patient experienced increasing pain and dyspnea which required control with opioids and other analgesics and home oxygen therapy, and he died of progressive disease about 18 months after disease onset. **Conclusion**. EHE is known to follow a variable clinical course, but the prog-

滋賀県立成人病センター¹呼吸器外科, ²呼吸器科.

別刷請求先: 石川将史, 滋賀県立成人病センター呼吸器外科,
〒524-8524 滋賀県守山市守山五丁目4番30号.

¹Department of Respiratory Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Shiga Medical Center for Adults, Japan.

Reprints: Masashi Ishikawa, Department of Respiratory Surgery, Shiga Medical Center for Adults, 5-4-30 Moriyama, Moriyama-shi, Shiga 524-8524, Japan.

Received August 11, 2008; accepted September 29, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

nosis of pleural EHE is much less favorable than other EHEs and no therapeutic options have been established. We report a case of pleural EHE with a very poor clinical course. (*JJLC*. 2008;48:841-845)

KEY WORDS — Epithelioid hemangioendothelioma, Pleura, Pleural effusion

はじめに

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma: EHE)は、血管の存在するところであれば全身のいずれにも発生し得る血管内皮由来の中間悪性の腫瘍で、肺・肝・骨・軟部組織などに多いとされるが、胸膜原発例の報告は稀である。また、胸膜原発のEHEに対する有効な治療法は確立されておらず、予後不良の症例が多い。今回、我々は胸膜原発と考えられるEHEの1例を経験したので報告する。

症 例

65歳男性。

主訴：左肩～胸部痛。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：21歳：虫垂炎, 52歳：白内障, 57歳：網膜剝離, 59歳：糖尿病。

喫煙歴：20～30本/日×35年(57歳まで)。

職歴：製造業(粉塵曝露歴なし)。

現病歴：数年間検診を受けていなかった。2005年11月初めより左肩～胸部の痛みを自覚し、近医で左胸水貯留を指摘され、同年12月初めに当院へ紹介となった。

現症：身長161cm, 体重57kg, 体温36.7℃。受診前ま

での1年間で約5kgの体重減少を認めた。

胸部聴診上、左呼吸音の減弱を認めた。

検査所見：HbA1c 13.2%とコントロール不良の2型糖尿病を認める他は、血算・生化学・腫瘍マーカーなどの異常は認めなかった。

画像所見：左胸水貯留と左舌区の無気肺を認めた (Figure 1, 2)。

経過：胸水細胞診や気管支鏡検査での気管支洗浄(左舌区)はいずれも陰性であった。局所麻酔下の胸膜生検では一部に細胞密度の高い部分を認め、Factor VIII抗原陽性であったため、血管成分(内皮)と判断されたが、それ以上の診断には到らなかった。そこで、2006年3月初めに全身麻酔下に胸腔鏡下左胸膜生検術を施行した。

胸水の術中細胞診検査では高度異型細胞を検出した。胸腔内は胸膜癒着により肺底部腹側・背側に死腔が形成されており、壁側・臓側胸膜は全体に平滑な白色胸膜肥厚を認めた (Figure 3)。壁側胸膜の術中迅速病理診断では悪性胸膜中皮腫などの腫瘍性病変が疑われた。

病理結果：Hematoxylin-Eosin (HE)染色では、硝子様基質の中に存在する腫瘍細胞と細胞質内の空胞形成がみられ (Figure 4)、免疫組織化学染色ではvimentin, CD31, CD34が陽性、calretinin, cytokeratin5/6, pancytokeratin, CEAが陰性で、類上皮血管内皮腫 (EHE)との診断



Figure 1. Posteroanterior chest X-ray shows pleural effusion on the left side.

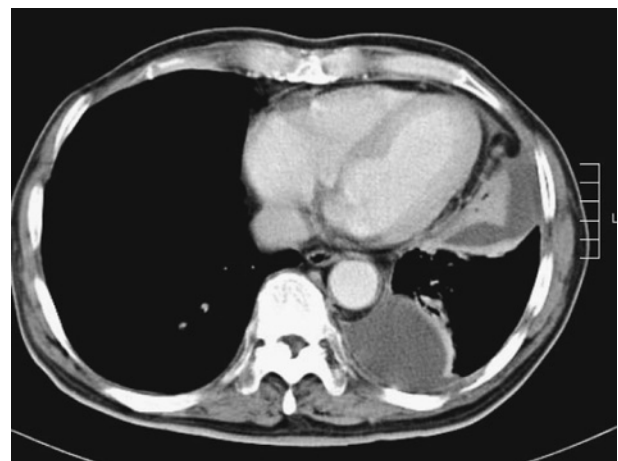


Figure 2. Chest computed tomographic (CT) scan demonstrated demarcated left pleural fluid and passive atelectasis of the left lung.

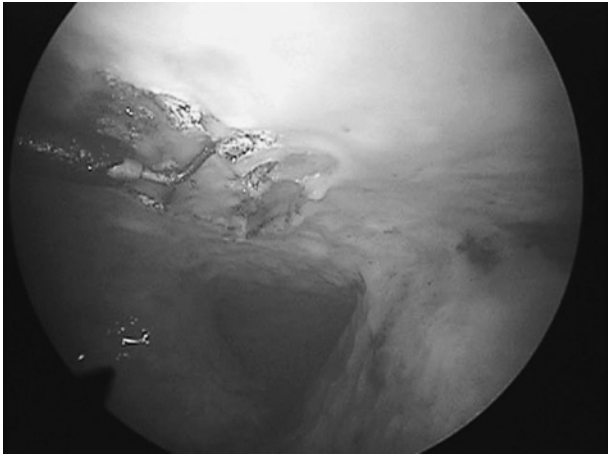


Figure 3. Thoracoscopic view of the parietal and visceral pleura. The thickened and whitish parietal pleura was biopsied.

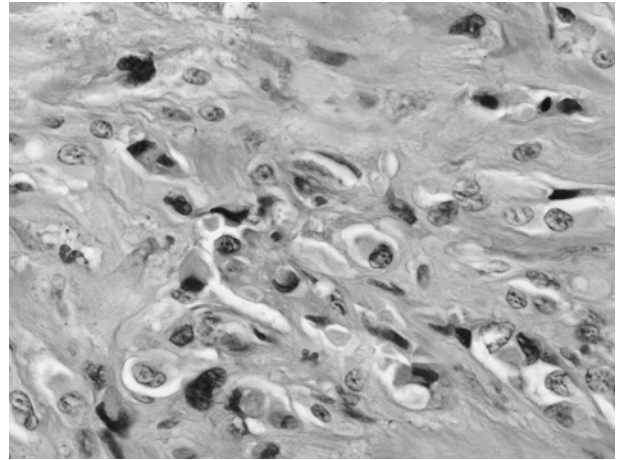


Figure 4. Microscopic view of the pleural tissue showing epithelioid hemangioendothelioma (EHE) (HE stain).

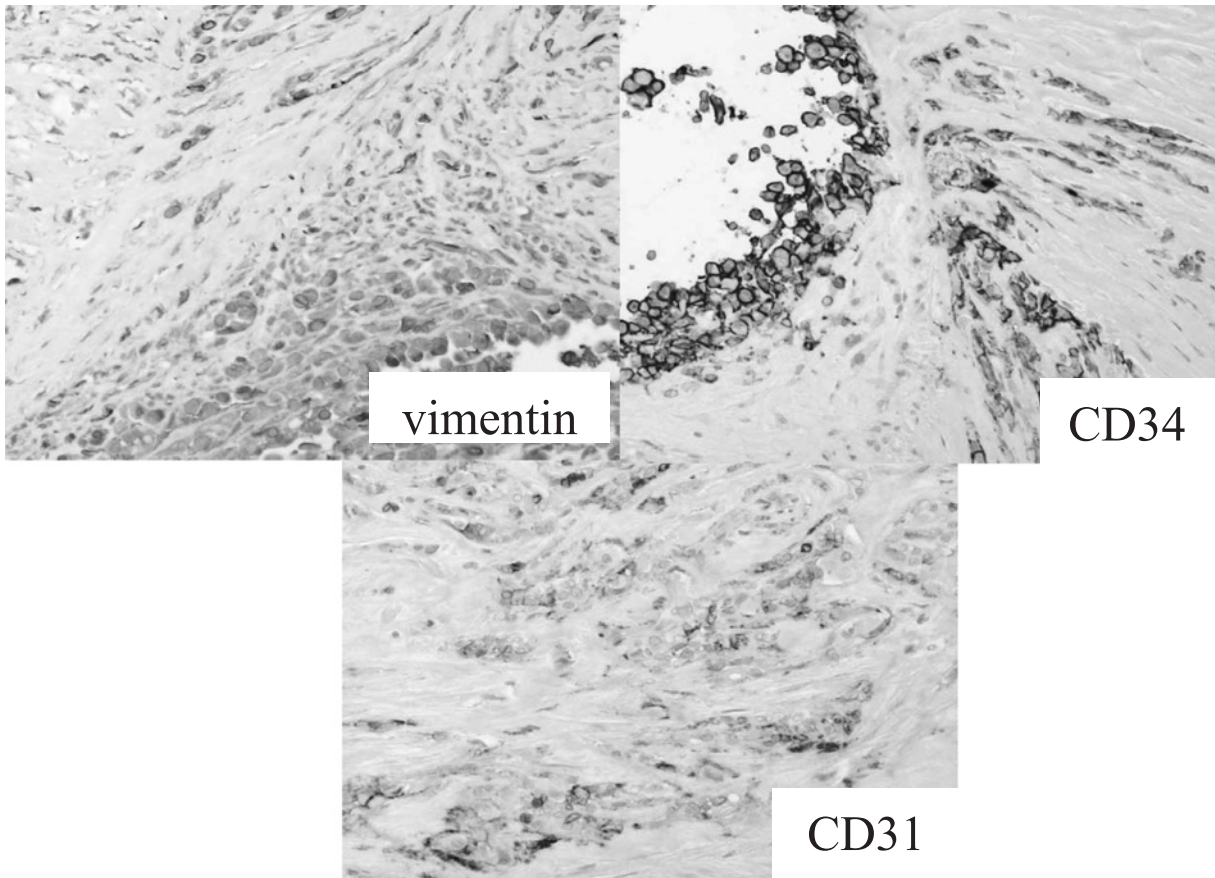


Figure 5. Immunohistochemical stainings of the pleural tissue, which were positive for vascular-endothelial markers, confirming the diagnosis of EHE.

が得られた (Figure 5)。画像上他に原発と考えられる部位は認めず、胸膜原発と判断した。

経過：胸膜の EHE に対しては確立された治療法はないため、積極的治療は行わない方針とした。増悪する疼

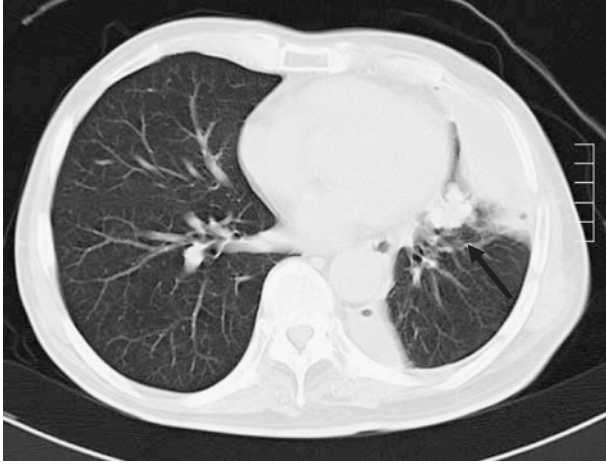


Figure 6. Chest CT scan after 6 months shows a pulmonary parenchymal nodule in the left lower lobe (arrow).

痛に対し非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) や強オピオイド、鎮痛補助薬 (塩酸アミトリプチリンが著効) を使用した。術後3~6ヵ月後の胸部CTでは左胸水の増加と左S⁸に肺内腫瘍の出現・増大を認めた (Figure 6)。呼吸困難、食思不振、全身倦怠に加え、下肢の浮腫や歩行困難、皮下出血斑などの多彩な病状を呈し、在宅酸素療法を行った後、2007年4月に死亡した。剖検は得られなかった。

考 察

類上皮血管内皮腫 (EHE) は、組織学的に類上皮形態を示す血管内皮細胞の増殖を特徴とする血管系腫瘍で、1982年にWeissとEnzingerにより命名された。¹ 現在では血管腫と血管肉腫の中間領域にある低悪性度の腫瘍に位置付けられている。全身のいずれの部位からも発生し得るが、肺・肝・骨・軟部組織などが好発部位とされ、本症例のように胸膜原発と考えられる症例の報告はわずかである。^{2,5} EHEはその発生部位によって患者背景が異なることが知られており、胸膜のEHEは自験例のように高齢男性の有症例が多い。²

EHEは発生部位や腫瘍形態が様々なため、臨床経過や画像所見のみで診断を得ることは難しく、確定診断は組織学的所見による。⁶ 腫瘍の光顕像では、中心部の細胞密度の低い比較的無構造な好酸性硝子化病変と辺縁部のポリポイド状の腫瘍の発育が認められ、また細胞質内の空胞形成がこの腫瘍の特徴とされる。それに加えて、免疫組織化学的に間葉系・血管内皮マーカーが陽性、上皮性・腫瘍マーカーが陰性であれば診断がほぼ確定する。胸膜のEHEの報告が稀な理由の一つとして、臨床経過や画像所見上、癌性胸膜炎や悪性胸膜中皮腫と鑑別が困

難なため、^{2,7-10} 胸膜生検や剖検が不十分な場合、より頻度の高いそれらの疾患に診断されやすいためと考えられる。

一般にEHEの治療は、切除可能病変に対する外科手術以外の治療法は確立されていない。胸膜病変を伴うEHEに対して悪性胸膜中皮腫などで行われる胸膜肺全摘 (extrapleural pneumonectomy: EPP) を行ったとの報告はあるものの、^{7,8} 良好な予後は得られていない。胸膜病変を伴うEHEに対してのEPPの適応は今後の課題であるといえる。

EHEに対する化学療法も確立されたものはない。しかし、対側胸膜や腹膜に及ぶ胸膜のEHE症例に6コースのCBDCA+VP-16投与を行ったところ完全奏効で18ヵ月間生存が得られているとの報告や、⁴ EHEによる難治性腹水に対してOK-432の腹腔内反復投与でコントロールが得られたなどの報告がみられ、¹¹ 本症例においても応用可能ではなかったかと反省している。放射線療法も化学療法と同様に確立された治療法ではなく、本症例も適応外であると考えられる。

胸膜病変を伴うEHEは以上のように治療手段が乏しく、また発見時に進行例が多いため、報告例のほとんどが発症もしくは診断後数ヵ月から2年以内に死亡している。^{2,5,7,12-14} また、胸膜のEHEはEHEの中でも悪性度の高いほうに位置付けられており、³ 自験例も発症後約18ヵ月で死に到った予後不良の症例であった。EHEは組織学的形態が同じであっても発生部位によって全く異なった腫瘍としてとらえるのが妥当で、発生部位によるEHEの腫瘍の性格の差やその原因、対処法については今後症例の蓄積によって明らかにされるべきであろう。

結 語

胸膜原発の類上皮血管内皮腫 (EHE) の1例を経験した。有効な治療法はなく、予後不良であった。胸膜原発のEHE症例の報告は少なく、貴重な症例と考え報告した。

REFERENCES

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50:970-981.
2. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, Sporn TA, Roggli VL. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175:1545-1549.
3. Al-Shraim M, Mahboub B, Neligan PC, Chamberlain D, Ghazarian D. Primary pleural epithelioid haemangioendothelioma with metastases to the skin. A case report and literature review. *J Clin Pathol*. 2005;58:107-109.
4. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan MJ, Vervloet D. Ag-

- gressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J*. 1999;14:237-238.
5. Saqi A, Nisbet L, Gagneja P, Leslie KO. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma with rhabdoid phenotype: report and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:203-208.
 6. 岡 輝明. Epithelioid hemangioendothelioma (類上皮血管内皮腫). *病理と臨床*. 1996;14:181-188.
 7. Battifora H. Epithelioid hemangioendothelioma imitating mesothelioma. *Appl Immunohistochem*. 1993;1:220-222.
 8. 安藤公英, 白日高歩. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の現状. *日胸*. 1995;54:201-205.
 9. Lin BT, Colby T, Gown AM, Hammar SP, Mertens RB, Churg A, et al. Malignant vascular tumors of the serous membranes mimicking mesothelioma. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1431-1439.
 10. Walts A. Epithelioid hemangioendothelioma in pleural fluid. *Diagn Cytopathol*. 1997;16:372-374.
 11. Wei SC, Yang PM, Chen CH, Chu JS, Chen DS. Case report: successful palliative treatment with intraperitoneal OK-432 injection for epithelioid haemangioendothelioma presenting with intractable ascites. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:39-43.
 12. Abati A, Cajigas A, Hijazi YM. Metastatic epithelioid hemangioendothelioma in a pleural effusion: diagnosis by cytology. *Diagn Cytopathol*. 1994;11:64-67.
 13. Yousem SA, Hochholzer L. Unusual thoracic manifestations of epithelioid hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:459-463.
 14. Zhang PJ, Livolsi VA, Brooks JJ. Malignant epithelioid vascular tumors of the pleura: report of a series and literature review. *Hum Pathol*. 2000;31:29-34.