

CASE REPORT

## 胸腔鏡下肺生検により診断した pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の 1 例

花田庄司<sup>1</sup>・西山典利<sup>1</sup>・永野晃史<sup>1</sup>・  
泉 信博<sup>1</sup>・丁 奎光<sup>1</sup>・末廣茂文<sup>1</sup>

### Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Diagnosed by Thoracoscopic Lung Biopsy

Shoji Hanada<sup>1</sup>; Noritoshi Nishiyama<sup>1</sup>; Koushi Nagano<sup>1</sup>;  
Nobuhiro Izumi<sup>1</sup>; Keikou Tei<sup>1</sup>; Shigefumi Suehiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Osaka City University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) is a vascular tumor characterized by the growth of vascular endothelial cells. Because of its characteristic of low-to-intermediate grade malignancy, PEH usually grows very slowly and needs differential diagnoses from the various metastatic malignant tumors. The imaging findings are usually non-specific, and in many cases, preoperative diagnosis by bronchoscopy is difficult. We report a case of PEH diagnosed by thoracoscopic lung biopsy. **Case.** A 33-year-old woman underwent chest radiography screening, which showed multiple nodular shadows in both lungs. A chest computed tomography (CT) scan revealed multiple nodules in both lungs. We suspected tumor metastases, and performed systemic screening for possible primary tumors, but the results were negative. Therefore, we performed video-assisted thoracoscopic lung biopsy, and a pathological diagnosis of PEH was made. **Conclusion.** The preoperative diagnosis of PEH by imaging or bronchoscopy is usually difficult, and lung biopsy is essential. Moreover, the prognosis remains uncertain even in the absence of prognostic factors. There is no established treatment method for PEH and therefore, long-term follow-up needs to be conducted.

(JLCC. 2011;51:830-834)

**KEY WORDS** — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Intravascular bronchioloalveolar tumor, Video-assisted thoracoscopic lung biopsy

Received May 11, 2011; accepted November 14, 2011.

**要旨** — **背景.** 肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) は血管内皮細胞の増殖を特徴とし、緩徐に経過する低および中間悪性度の血管性腫瘍であり、悪性腫瘍の多発肺転移などの鑑別を要する。画像所見や、気管支内視鏡検査などで術前診断に至る症例は少なく、多くは外科的肺生検にて確定診断を得ている。今回我々は胸腔鏡下肺生検で確定診断を得た PEH の 1 例を報告する。**症例.** 症例は 33 歳女性。検診で胸部 X 線異常陰影を指摘された。胸部 CT で両側肺野の多発粒状陰影を認め、転移性肺腫瘍が疑わ

れたため当科紹介となった。全身検索で明らかな原発巣は認めず、肺生検での診断が必要と考えられたため胸腔鏡下肺生検術を施行し、PEH との診断を得た。**結論.** PEH は気管支鏡や CT ガイド下肺生検では確定診断を得ることは困難であり、外科的肺生検が診断に有用となることが多いと考える。また、予後不良因子がない場合でも予後予測は難しく、治療方法も確立されていないことより長期にわたる定期的な経過観察が必要と考える。**索引用語** — 肺類上皮血管内皮腫, Intravascular bronchioloalveolar tumor, 胸腔鏡下肺生検

<sup>1</sup>大阪市立大学医学部呼吸器外科。

受付日: 2011 年 5 月 11 日, 採択日: 2011 年 11 月 14 日。

## はじめに

肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) は稀な肺腫瘍であり、これまで本邦報告は約 50 例程度である。<sup>1</sup> 両肺多発結節にて発見されることが多いが、転移性肺腫瘍との鑑別に、肺生検を要することが多い。今回我々は、検診発見の両側多発肺結節に対し、胸腔鏡下肺生検で診断を得た後、約 40 ヶ月の経過で増悪を認めていない PEH の 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：33 歳女性。

主訴：胸部 X 線異常陰影。

既往歴：声帯ポリープにて耳鼻科通院中。

嗜好歴：喫煙 10 本/日×12 年間、機会飲酒。

職業歴：保育士。

現病歴：2007 年 10 月検診にて胸部 X 線異常陰影を指摘された。胸部 CT で両側肺野の多発小結節陰影を認め、転移性肺腫瘍を疑われ、当科紹介となった。消化管精査、頸部腹部骨盤 CT、PET 検査など精査を行うも異常所見は認めなかった。このため、肺生検での診断目的に 2008 年 2 月中旬入院した。

入院時現症：身長 154 cm、体重 43.35 kg、血圧 98/50



**Figure 1.** A chest radiograph showing multiple nodules in both lung fields.

mmHg、心拍数 72 回/分、BT 36.6°C。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。頸部、鎖骨上、腋窩リンパ節触知せず。心音、呼吸音異常なし。腹部平坦軟で、下腿浮腫認めず。意識清明で神経学的異常所見なし。

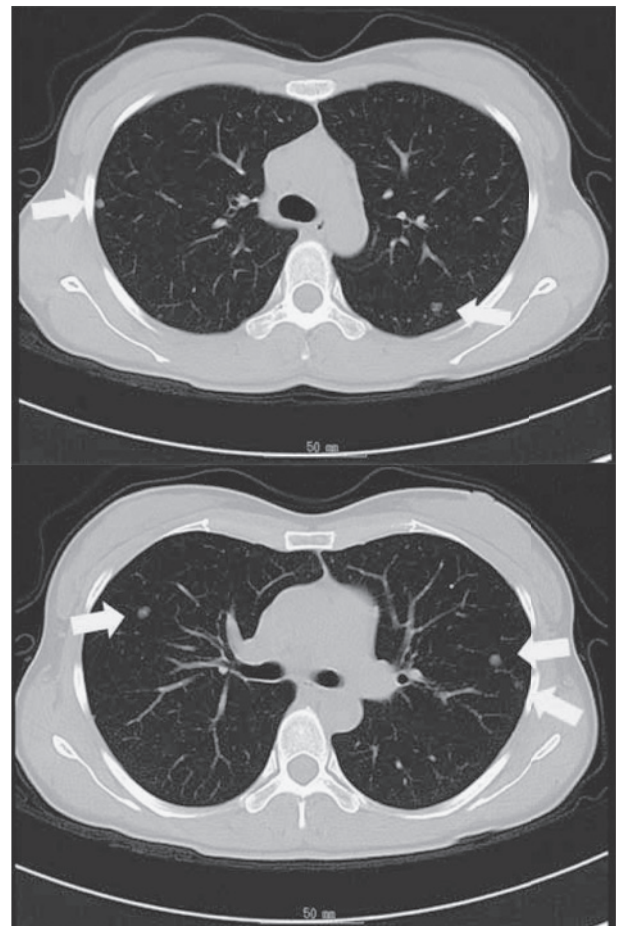
入院時血液検査所見：血液、生化学、凝固系に異常なし。腫瘍マーカーは CEA 2.4 ng/ml、SCC 1.1 ng/ml、CYFRA 0.6 ng/ml、SLX 30 U/ml とすべて正常範囲内。

画像所見：胸部 X 線立位正面：両肺野に多発性に小結節陰影を認めた (Figure 1)。

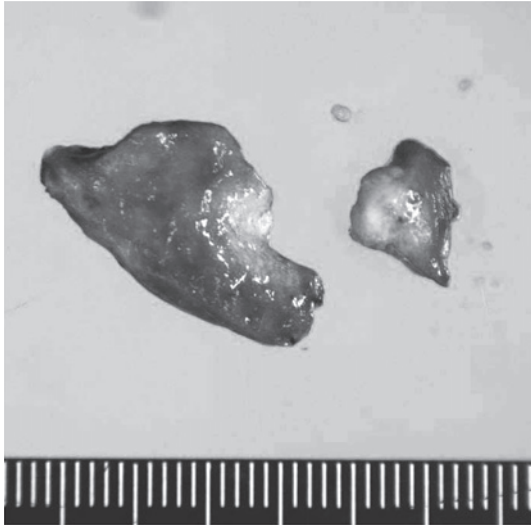
胸部 CT：両肺野に多発する、長径 5 mm 前後の比較的境界明瞭な小結節陰影を認めた。肺門・縦隔リンパ節に有意な腫大は認めず、胸水も認めなかった (Figure 2)。

入院経過：2008 年 2 月中旬全身麻酔下に胸腔鏡下右肺部分切除術を施行した。胸腔内に癒着なく、胸水も認めなかった。上葉 S<sup>3</sup>、中葉 S<sup>4</sup>の小結節を確認し、肺部分切除を行った。肺結節の肉眼的所見では比較的境界明瞭で、内部均一の白色調であった (Figure 3)。

病理組織学的所見では、肺胞腔内に粘液性基質が存在し、腫瘍細胞は類円形、上皮様や多角形を呈しており、



**Figure 2.** A chest CT scan obtained in February 2008 shows multiple small nodular opacities in both lung fields.



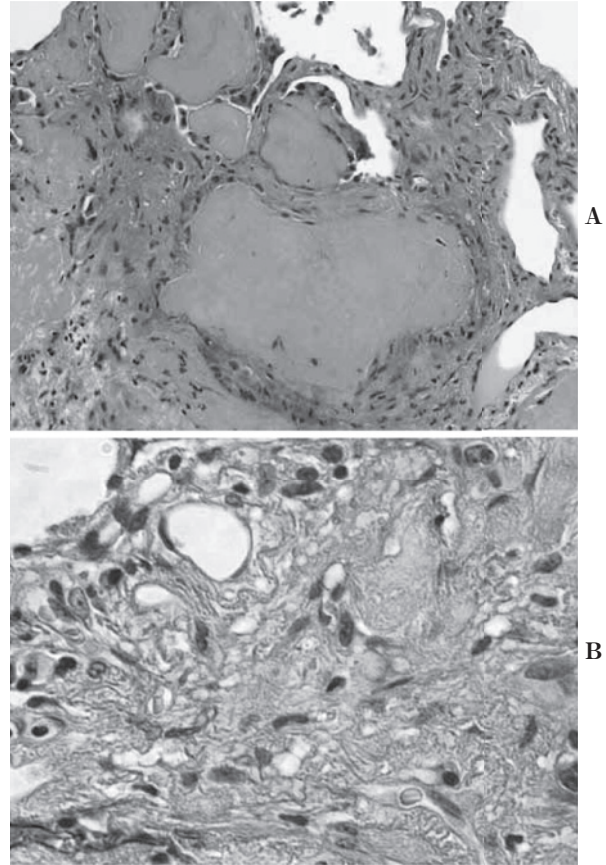
**Figure 3.** Macroscopic findings of the resected specimen. A clearly demarcated tumor with a white cut surface can be observed.

細胞質は好塩基性であった。腫瘍細胞は肺胞壁の周囲に認め、気管支や血管への明らかな浸潤は認めなかった (Figure 4)。免疫染色では CD34 (+)、第 VIII 因子関連抗原 (+) であり、PEH との確定診断を得た (Figure 5A, 5B)。術後経過は良好で、本疾患は有効な治療法は確立しておらず、臨床症状も認めていないことより外来にて経過観察となった。現在 40 ヶ月無増悪で経過中である。

## 考 察

PHE は 1973 年に Farinacci らが肺脱落膜症の名で最初に報告をした。<sup>2</sup> その後 1975 年に Dail と Liebow は肺血管と末梢気道への浸潤傾向が著明である特徴を持つ肺腫瘍を intravascular bronchioalveolar tumor (IVBAT) と命名した。<sup>3</sup> この腫瘍は硝子化および血管内進展を伴った肺胞上皮細胞腫瘍の一つと考えられてきたが、Corrin ら<sup>4</sup> は電子顕微鏡観察にて Weibel-Palade body を腫瘍細胞の細胞質内に認めたことにより、血管内皮細胞由来の腫瘍であるとみなした。Weldon-Linne ら<sup>5</sup> は血管内皮細胞で合成される第 VIII 因子関連抗原が免疫組織学的に腫瘍細胞内に存在することを確認し、血管内皮細胞由来であると証明した。軟部組織に発生した本症と類似した組織像を持つ腫瘍は epithelioid hemangioendothelioma (EH) とされ、さらに IVBAT もこの腫瘍と同様の病理組織像を呈していることより、現在は PEH の名称で統一されている。

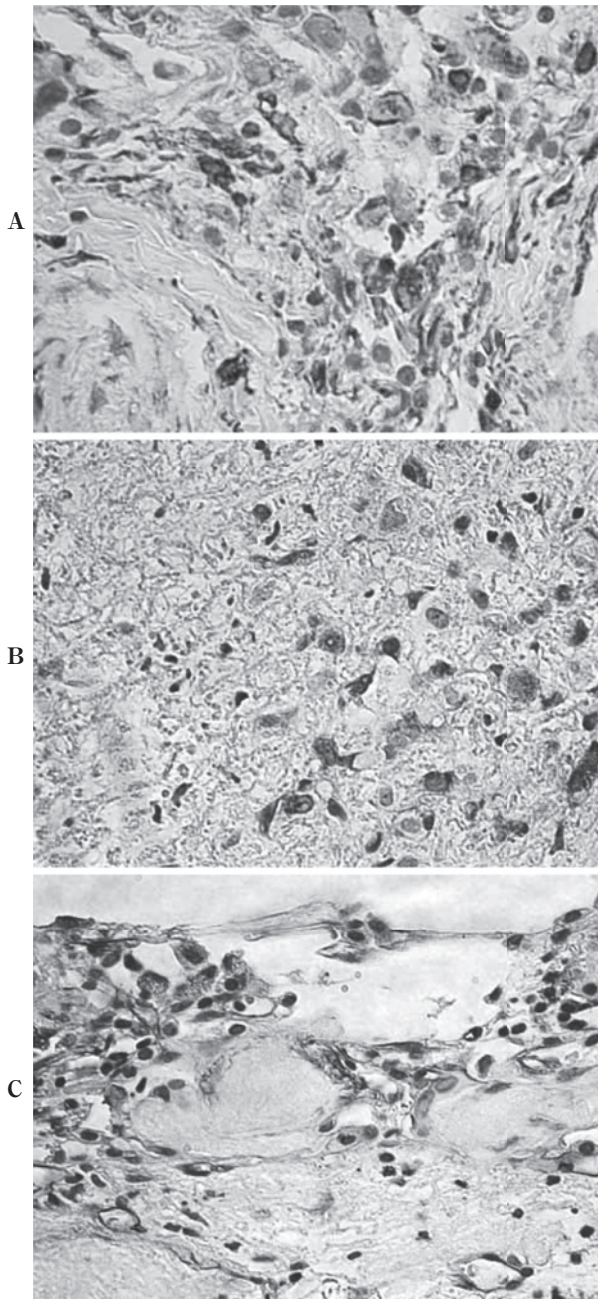
三輪ら<sup>1</sup> は、本邦における PEH の報告は 53 例で、平均  $44.2 \pm 16.9$  歳で女性が 58.5%、発見時は 58.5% が無症状



**Figure 4.** The pathological findings of the lung biopsy specimen. Epithelioid tumor cells are present around the alveolar space. There is a mucus substrate in the alveolar space and the tumor cells show diffusive acidophil cytoplasm. Histologically, poor prognostic factors such as the presence of spindle cells were not observed. Hematoxylin-eosin staining (A  $\times 200$ , B  $\times 400$ ).

であるとしている。Amin ら<sup>6</sup> は海外報告例を含めた PEH 93 例において、発症年齢は平均  $40.1 \pm 17.5$  歳で女性が 73% を占めると報告しており、約 50% は無症状であるとされているが、PEH において有症状は咳嗽や胸痛、血痰、咯血、呼吸困難などの症状を発現する例も挙げられている。<sup>1,6</sup> 本症例も 33 歳、女性で無症状の検診にて発見されている。胸部画像所見は本症例のように、両側に多発する長径 10 mm 以下の結節陰影であることが多い。肺外病変では肝病変が最も多く認められ、本邦、海外でも約 20% を占めている。<sup>7</sup> 骨初発例では多発が多い。<sup>8</sup> 他の臓器病変では脳、リンパ節、口腔、縦隔、脾、心臓、皮膚にもみられ、血管内皮細胞の存在する臓器であれば発症の可能性がある。<sup>7</sup> また、同時多発性に肝、肺、頭皮に発生したという報告<sup>9</sup> もなされている。

鑑別診断としては、転移性肺腫瘍、良性転移性平滑筋



**Figure 5.** The immunohistochemical findings of the resected specimen. **A:** The tumor cells were positive for vimentin staining ( $\times 400$ ). **B:** The tumor cells were positive for factor VIII staining ( $\times 400$ ). **C:** The tumor cells were positive for CD34 staining ( $\times 400$ ).

腫、肉芽腫性疾患、結節性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診断は困難である。また血液一般、生化学腫瘍検査で特異的なものはなく、気管支内視鏡検査などでも術前に確定診断に至らず、多くは外科的肺生検にて確定診断を得ている。<sup>9,10</sup> 外科的肺生検として近年は胸腔鏡下による診断が増加している。

PEHの診断は気管支鏡で診断を得られることは稀であり、<sup>1</sup> 現在は外科的肺生検で確定診断を得ることが多い。このため、患者に対する手術侵襲を軽減させ、かつ確実な診断を得ることが可能である鏡視下肺生検の重要性は増加するものと考えられる。本症例においても転移性肺腫瘍を疑い原発巣の精査を行ったが診断に至らず、胸腔鏡下肺生検にて確定診断を得た。

一般的に本腫瘍の病理組織は粘液基質内に増殖した内皮細胞が小巣状ないし索状に配列し、上皮様形態をとる。また、腫瘍細胞の細胞質に原始管腔に擬せられた空胞がみられアルシアンブルー染色が辺縁陽性である。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のも特徴とされている。<sup>7,10</sup> 免疫組織化学染色で腫瘍細胞はkeratinなどの上皮性マーカーは陰性であり、vimentin陽性である。さらにCD34、第VIII因子関連抗原などの血管内皮マーカーの免疫染色は鑑別診断に有用であり、<sup>5</sup> 本症例においてもCD34、第VIII因子関連抗原はともに陽性でありPEHの確定診断を得た。

治療法はまだ確立したものがなく、手術が可能であれば外科的切除が望ましいが、本症例のように両側肺に多発性に発症することが多く、完全切除不能例がほとんどである。<sup>10</sup> 安藤ら<sup>11</sup>は、(1)単発例では外科治療、(2)片側多発病変あるいは胸水を有する例では外科治療または対処療法、(3)無症状でびまん性多発結節例は経過観察のみ、としている。現在までにステロイド投与、<sup>4</sup> 抗エストロゲン療法、<sup>8</sup> 抗結核薬投与、<sup>4</sup> 放射線療法、<sup>12</sup> 抗癌剤療法<sup>13</sup>などが試みられてきたが、いずれも現時点で確立された有効な治療法とはなり得ていない。その他、interferon  $\alpha$ -2A投与<sup>14</sup>やbevacizumab投与<sup>15</sup>で病期進行を抑制できたという報告もあるが、一方で自然緩解症例の報告もある。<sup>13</sup> PEHの進行は通常緩徐であるとされているが、症例により大きな差がある。三輪ら<sup>1</sup>は本邦のPEH症例の予後は発見から死亡まで2ヵ月から12年で、呼吸不全による死亡原因が最多であったと報告している。予後不良因子として、Dailらは、<sup>12</sup> 呼吸症状、リンパ節転移、胸膜浸潤、血管内や気管内、間質への浸潤、肝転移などを挙げている。Kitaichiら<sup>13</sup>の報告では、胸水貯留を認めるもの、病理学的に腫瘍細胞の胸膜外浸潤を伴う線維素性胸膜炎を呈するもの、組織学的にspindle cellを認める例で予後不良の傾向があるとしている。本症例においては病理組織学的に予後不良とされる所見は認めなかった。

本症例では臨床症状がなく、両側多発発生で有効な治療が確立されていないことなどを勘案し、経過観察とした。現在検診発見より40ヵ月経過しているが、臨床症状、画像診断などでPEHの進行は認めていない。また、予後

不良因子がない場合でも予後予測は難しく、治療方法も確立されていないことより長期にわたる定期的な経過観察が必要と考える。

## 結 語

今回我々は、胸腔鏡下肺生検によって診断された PEH の 1 例を経験したので報告した。本症例では発見後約 40 ヶ月経過観察中であるが、経過中の急性増悪につき嚴重なフォローアップを要すると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理組織の診断をしていただいた大阪市立大学附属病院病理部大沢政彦先生、若狭研一先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. 三輪千尋, 渡辺恭孝, 白石 守, 工藤史明, 遠藤俊輔, 小山信一郎. 経気管支肺生検で診断した Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の 1 例. 気管支支. 2010;32:72-77.
2. 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.
3. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
4. Corrin B, Manners B, Millard M, Weaver L. Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumour". *J Pathol.* 1979;128:163-167.
5. Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, Fry WA. Angiogenic nature of the "intravascular bronchioloalveolar tumor" of the lung: an electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:174-179.
6. Amin RM, Hiroshima K, Kokubo T, Nishikawa M, Narita M, Kuroki M, et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology.* 2006;11:818-825.
7. 中野泰克, 黒岩重城, 白井正浩, 早川啓史, 村上 勝, 須田隆文, 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.
8. 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.
9. 飯原久仁子, 植草 正, 松田 聡, 青木明恵, 秋間道夫. 肝, 肺, 頭皮にみられた類上皮血管内皮腫の 1 例. 日臨細胞会誌. 1998;37:96-99.
10. 横田良一, 早乙女一男, 船井哲雄, 深井 原, 里 梯子, 飛世義則, 他. 経気管支肺生検 (TBLB) にて確定診断された類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma) の 1 例. 日胸. 1997;56:502-506.
11. 安藤公英, 白日高歩. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の現状. 日胸. 1995;54:201-205.
12. Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer W, 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, Itoh H, Asamoto H, Izumi T, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J.* 1998;12:89-96.
14. Roudier-Pujol C, Enjolras O, Lacronique J, Guillemette J, Herbreteau D, Leibowitch M, et al. Multifocal epithelioid hemangioendothelioma with partial remission after interferon alfa-2a treatment. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:898-904.
15. Belmont L, Zemoura L, Couderc LJ. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab. *J Thorac Oncol.* 2008;3:557-558.