

CASE REPORT

健診異常による指摘から3ヶ月で急速に増大した類上皮血管肉腫の1例

中本可奈子^{1,2}・濱井宏介²・棚橋弘貴²・
谷本琢也²・庄田浩康^{2,3}・石川暢久²

A Case Report of Epithelioid Angiosarcoma That Rapidly Enlarged Three Months After Detection at a Health Checkup

Kanako Nakamoto^{1,2}; Kosuke Hamai²; Hiroki Tanahashi²;
Takuya Tanimoto²; Hiroyasu Shoda^{2,3}; Nobuhisa Ishikawa²

¹Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Angiosarcoma is a rare tumor that accounts for 1-2% of all sarcomas in humans. **Case.** A 56-year-old man was admitted to the previous hospital with an abnormal shadow on chest X-ray. Chest computed tomography (CT) showed a right intrathoracic mass and right adrenal tumor. A transbronchial biopsy resulted in no definitive diagnosis, but a CT-guided biopsy of the lung mass and adrenal tumor revealed epithelioid angiosarcoma, an extremely rare tumor. The patient died 12 days after hospital transfer. **Conclusion.** We herein report a case of a rapidly enlarged epithelioid angiosarcoma.

(JJLC. 2020;60:207-211)

KEY WORDS — Epithelioid angiosarcoma, Hemothorax, CT-guided biopsy, Immunohistochemistry

Corresponding author: Kosuke Hamai.

Received November 7, 2019; accepted April 17, 2020.

要旨 — **背景.** 血管肉腫は全肉腫の1~2%を占め、なかでも上皮様細胞によって構成される類上皮血管肉腫は極めてまれである。その予後は不良であり確立された治療法はない。**症例.** 56歳、男性。2017年2月に健診の胸部X線写真で異常陰影を指摘された。5月に前医で全身造影CTを施行され、右胸腔内腫瘍と胸腹水貯留、多発肝腫瘍、右副腎腫大を指摘された。胸腹水細胞診で腺癌が疑われ、気管支鏡検査を施行されたが確定診断が得られず、精査加療目的に当院に転院した。右胸腔内腫瘍および右副腎からCTガイド下生検を施行したが、全身状態が急激に悪化し転院第12病日に死亡した。病理診断で

AE1/AE3, CAM5.2, vimentin, Factor-VIII related antigenが陽性であり、類上皮血管肉腫と診断された。**結論.** 健診での異常指摘から3ヶ月で急速な転帰をたどった類上皮血管肉腫の1例を経験した。類上皮血管肉腫は他の癌腫との鑑別に苦慮することが多く、急激に増大する腫瘍では本症例も念頭に置き、特に上皮系、間葉マーカーが陽性の腫瘍は積極的に血管内皮マーカーも免疫染色に加える必要があると考える。

索引用語 — 類上皮血管肉腫, 血胸, CTガイド下生検, 免疫染色

¹広島市立舟入市民病院内科; ²県立広島病院呼吸器内科; ³広島市立広島市民病院呼吸器内科.

論文責任者: 濱井宏介.

受付日: 2019年11月7日, 採択日: 2020年4月17日.

緒言

類上皮血管肉腫は上皮様の形態をなす内皮細胞から構成される血管肉腫の亜型であり、全肉腫の1%以下と非常にまれな腫瘍である。今回われわれは健診での胸部異常陰影の指摘から3ヶ月の経過で増大し、急激な経過をたどった類上皮血管肉腫の1例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症例

症例：56歳男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父が肝硬変。

生活歴：現喫煙者、15本/日×36年間、トラック運転手、粉塵曝露歴なし。

現病歴：2017年2月に健診の胸部X線写真で異常陰影を指摘されたが、無症状のため医療機関を受診しなかった。4月上旬から咳嗽が出現し改善しないため5月上旬に前医を受診し、全身造影CTで右胸腔内腫瘍と胸水貯留、多発肝腫瘍、右副腎腫大を指摘された。胸水、腹水はいずれも血性で、細胞診では腺癌が疑われた。肺癌が疑われ気管支鏡検査を施行されたが確定診断が得られず、精査加療目的に6月上旬に当院に転院した。

入院時身体所見：バイタルサインに異常は認めなかった。右呼吸音は減弱し、腹部は膨満で腸蠕動音は低下していた。

入院時検査所見：白血球数、好中球数、血小板数の上昇、正球性貧血を認めた。またLDH 949 U/l、尿酸 12.3 mg/dl、CRP 19.6 mg/dlと著明に上昇しており、高カリウム血症および低アルブミン血症を伴っていた。腫瘍マ

ーカーはCA125 324 U/ml、PIVKA II 229 mAU/ml、NSE 295 ng/mlと上昇していた。

画像所見：健診時の胸部X線写真では、右上肺野末梢に内部に空洞を伴う辺縁明瞭な結節影を認めた (Figure 1a)。前医初診時の胸部X線写真では右上中肺野に巨大な腫瘍影を認め (Figure 1b)、その際の胸部単純CTでは14 cm大の胸腔内腫瘍により肺が圧排されている所見がみられた (Figure 2a, 2b)。当院転院時の胸部X線写真では右肺の透過性は消失しており (Figure 1c)、全身造影CTでは右胸腔内の内部が不均一で造影効果に乏しい巨大腫瘍と胸水のために正常肺はほぼ潰れていた。肝臓には早期相でリング状濃染が多発し、右副腎の腫大も認めた。また腹水が貯留し、大網と腸管が癒着して一塊となった像を呈していた (Figure 2c~2f)。

入院後経過

転院翌日に右胸腔内の腫瘍に対しCTガイド下生検を行ったが、多量の血液が得られたのみで組織を採取できなかった。そこで右副腎からCTガイド下生検を施行した。右胸水に対して胸腔ドレナージを施行したところ、血胸となっていた。また転院時の造影CT検査で腹膜播種による腸管の癒着が疑われ、腹水貯留による腹部膨満感に対して腹水穿刺も施行したが、胸水と同様の性状であった。全身化学療法を予定していたが第9病日から急激に腎機能が低下し、呼吸状態も悪化、当院転院から第12病日に死亡した。

CTガイド下生検で得られた組織は、多量の壊死組織と不整な管腔構造や充実性胞巣を形成して浸潤性に増殖する腫瘍組織からなり、核腫大と明瞭な核小体がみられた (Figure 3a)。免疫組織学的検査では腫瘍細胞は上皮性マーカーであるAE1/AE3、CAM5.2、間葉系マーカーで

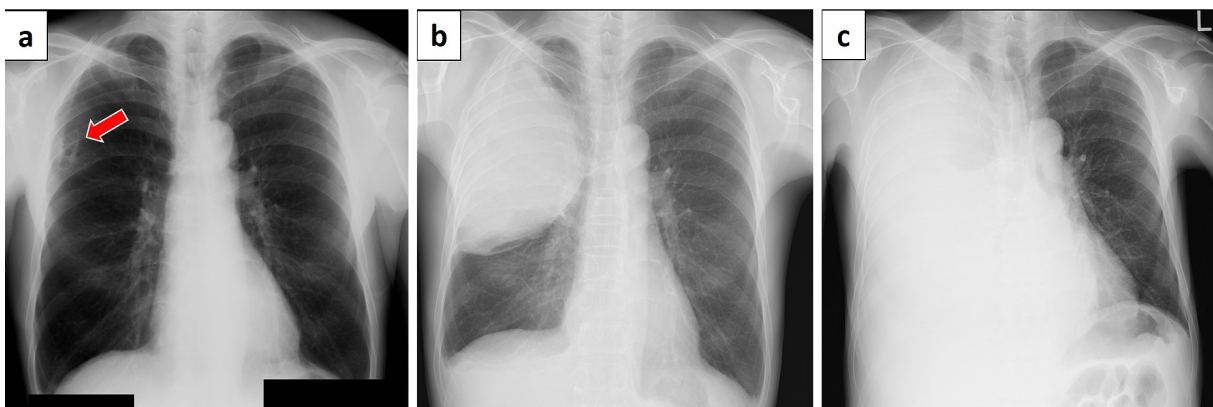


Figure 1. (a) Chest X-ray at a health checkup. A small nodule with a cavity was observed in the right lung field (red arrow). (b) Chest X-ray three months after the health checkup showing a large mass in the right lung field. (c) Chest X-ray at the initial admission, showing a massive right pleural effusion.

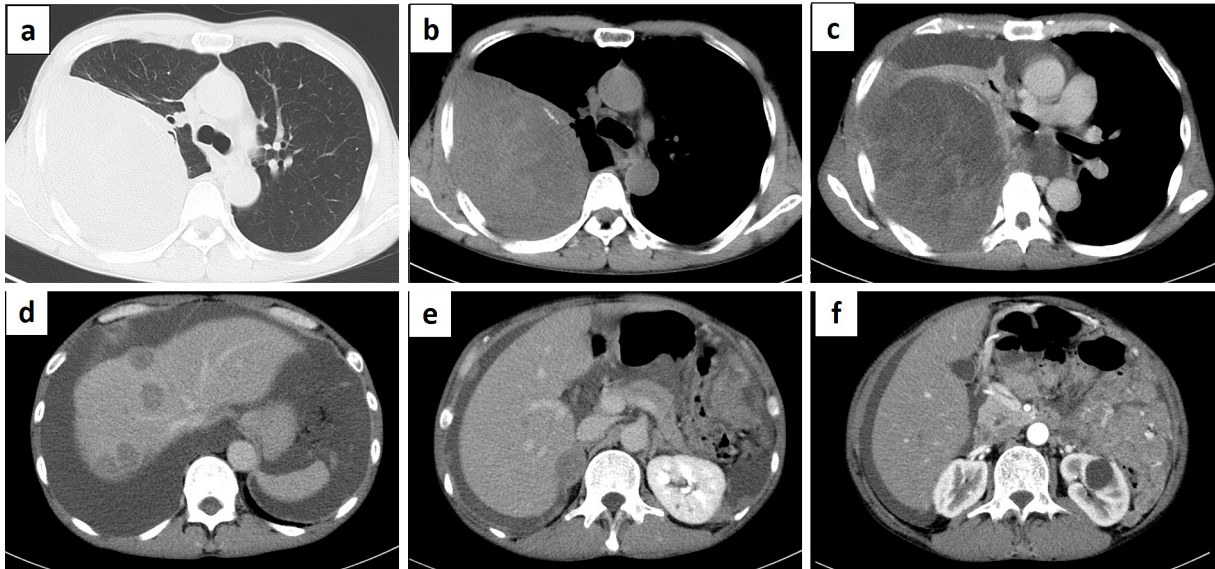


Figure 2. Chest non-contrast computed tomography (CT) performed at the previous hospital showed an intrathoracic tumor pressing on the right lung (**a**, **b**). Chest enhanced CT on admission showing a large quantity of right pleural effusion and an intrathoracic mass occupying the right thoracic cavity (**c**). Abdominal enhanced CT showed multiple nodules in the liver that were enhanced in the early phase (**d**) along with a right adrenal mass (**e**). Ascites were noted, and the omentum and intestinal tract showed adherence (**f**).

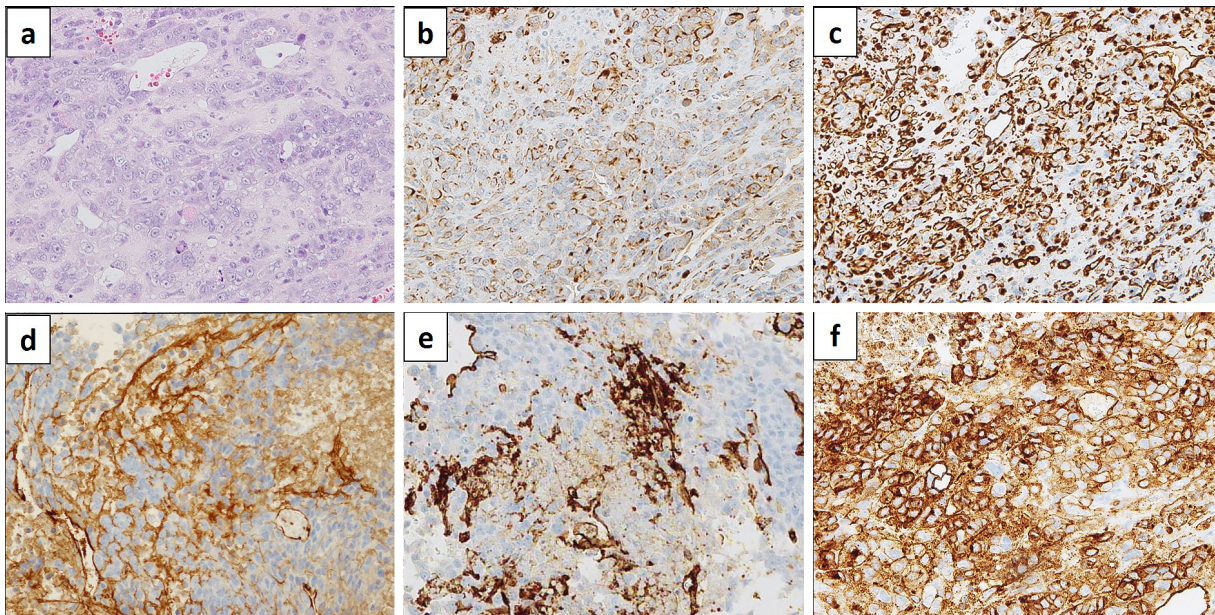


Figure 3. Immunohistochemistry of the right adrenal tumor specimen. The tumor consisted of atypical cells with an irregular gland duct structure on hematoxylin-eosin staining (**a**). The atypical cells were positive for AE1/AE3 (**b**), vimentin (**c**), Factor-VIII (**d**), CD31 (**e**), and CD34 (**f**).

ある vimentin がいずれもびまん性に陽性であり, epithelial membrane antigen (EMA) と血管内皮マーカーである Factor-VIII related antigen, CD31, CD34 も一部陽性であった (Figure 3b~3f). CK7, CK20, TTF-1, Napsin

A, CEA, claudin 4 はいずれも陰性であり, 腺癌は否定的であった。また D2-40, calretinin, intelectin-1, WT1 も陰性であることから, 悪性胸膜中皮腫も否定的であった。以上の結果から, 類上皮血管肉腫と診断された。

考 察

血管肉腫は全肉腫の1~2%を占め,¹なかでも上皮様細胞によって構成される類上皮血管肉腫は極めてまれである。男性に多くほとんどが成人発症で、最も多いのは70歳代とされる。²

類上皮血管肉腫は、病理組織学的には大型で軽度から中等度の多形性をもった類円型~多角形の類上皮細胞からなる。一般的に血管肉腫は内皮細胞マーカーが陽性を示し上皮マーカーは陰性となるが、類上皮血管肉腫の78~100%で部分的に上皮マーカーが陽性であると言われている。²血管内皮マーカーとしてはCD31が最も感度が高く、ほぼ全例で陽性となる。²その他にFactor-VIII related antigen, CD34, erythroblast transformation-specific related gene (ERG), friend leukemia integration-1 (FLI-1)などが診断に有用である。Hematoxylin-eosin染色では黒色腫や中皮腫、未分化リンパ腫などとの鑑別が困難であり、免疫染色の所見が確定診断には必須である。また類上皮血管内皮腫との鑑別も重要であり、細胞の悪性度や細胞分裂像、血管形成の局在以外に、類上皮血管内皮腫ではEMAが陰性であることが参考となる。²本症例では画像所見や胸腹水細胞診の結果から悪性胸膜中皮腫および肺腺癌を鑑別として挙げていた。免疫組織化学的検討では腺癌マーカーであるTTF-1、Napsin A、CEA、claudin 4、中皮腫マーカーであるD2-40、calretinin、WT1がいずれも陰性であり、悪性胸膜中皮腫や肺腺癌は否定的であった。また腫瘍細胞に上皮性マーカー、間葉系マーカーがいずれも陽性を示したことから肉腫様癌の可能性も考えられたが、最終的に血管内皮マーカーであるFactor-VIII related antigen, CD31, CD34が陽性であることが決め手となり、類上皮血管肉腫と診断された。しかし、急激な病状の悪化のために確定診断に至ったのは患者の死亡後であった。

一般的な血管肉腫が主に皮膚に発生するのに対して、類上皮血管肉腫は四肢の軟部組織などに発生することが多く、³腎臓⁴や膀胱、⁵子宮、⁶扁桃⁷などを原発とした症例も報告されている。本症例では病理解剖が施行できなかったため、原発部位に関しては確定できなかったが、胸腔ドレナージ後も腫瘍は胸壁に広範囲に接して存在し、肋骨の破壊や胸壁への浸潤は目立たなかったことから、胸膜が原発ではないかと考えた。Duraniらは、腫瘍形成を示さず胸膜に結節状に発生した類上皮血管肉腫の1例を報告し、胸膜原発の類上皮血管肉腫は極めてまれであると述べている。⁸また、本症例では健診での異常指摘から3ヶ月の経過で腫瘍は急速に増大した。胸腔内腫瘍に対してCTガイド下生検を施行した際に血液が吸引されたが、胸腔ドレナージ後の腫瘍の局在や造影CTで

みられる腫瘍内部の濃度から考察すると生検時に採取されたのは腫瘍内に貯留した血液ではないかと考えられ、腫瘍内出血により腫瘍が急速に増大した可能性があるかと推察した。

類上皮血管肉腫の予後は不良であり、早期からリンパ節転移や遠隔転移を来す。その多くが初診時から1年以内に死亡に至り、^{9,10}その治療報告例は少なく、確立された治療法はない。特に外科的切除不能な場合は化学療法が選択される。血管肉腫に対してパクリタキセル単剤は奏効率45%、生存期間中央値8ヶ月と報告されており、¹¹本邦でも使用可能である。また転移性軟部肉腫に対するオララツマブとドキシソルビシンの第II相試験が施行され、奏効率18.2%、無増悪生存期間中央値6.6ヶ月、全生存期間中央値26.5ヶ月と良好な成績が示された。¹²この試験には133例中7例の血管肉腫が登録され、今後の有望な治療として期待される。

類上皮血管肉腫は急速な経過で死亡に至ることが多く、胸膜や肺野で急速に増大する腫瘍性病変に対しては診断治療目的に積極的な切除術を行うことで早期診断および治療介入に結び付く可能性がある。加えて類上皮血管肉腫は他の癌腫との鑑別に苦慮することが多く、免疫組織学的所見が診断に必須である。急激に増大する腫瘍では本症例も念頭に置き、特に上皮系、間葉マーカーが陽性の腫瘍は積極的に血管内皮マーカーも免疫染色に加える必要があると考える。

結 語

健診異常による異常指摘から3ヶ月で急速な転帰をたどった類上皮血管肉腫の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の詳細な病理学組織的検討に御尽力いただきました当院病理診断科西阪隆先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

1. Hori S, Tachihara M, Tamura D, Kobayashi K, Nakata K, Kamiryo H, et al. Spontaneous Regression of Epithelioid Angiosarcoma in a Young Woman. *Intern Med.* 2017;56:3333-3339.
2. Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:268-272.
3. Fletcher CD, Beham A, Bekir S, Clarke AM, Marley NJ. Epithelioid angiosarcoma of deep soft tissue: a distinctive tumor readily mistaken for an epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:915-924.
4. Liu H, Huang X, Chen H, Wang X, Chen L. Epithelioid angiosarcoma of the kidney: a case report and literature

- review. *Oncol Lett.* 2014;8:1155-1158.
5. Costantini R, Di Bartolomeo N, Francomano F, Angelucci D, Innocenti P. Epithelioid angiosarcoma of the gallbladder: case report. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:822-825.
 6. Olawaiye AB, Morgan JA, Goodman A, Fuller AF Jr, Penson RT. Epithelioid angiosarcoma of the uterus: a review of management. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278:401-404.
 7. Agaimy A, Kirsche H, Semrau S, Iro H, Hartmann A. Cytokeratin-positive epithelioid angiosarcoma presenting in the tonsil: a diagnostic challenge. *Hum Pathol.* 2012; 43:1142-1147.
 8. Durani U, Gallo de Moraes A, Beachey J, Nelson D, Robinson S, Anavekar NS. Epithelioid angiosarcoma: a rare cause of pericarditis and pleural effusion. *Respir Med Case Rep.* 2018;24:77-80.
 9. Patel AM, Ryu JH. Angiosarcoma in the lung. *Chest.* 1993; 103:1531-1535.
 10. Zhang S, Zheng Y, Liu W, Yu X. Primary epithelioid angiosarcoma of the pleura: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:2153-2158.
 11. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5269-5274.
 12. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016;388:488-497.