

CASE REPORT

びまん性多発結節影を呈した肺類上皮血管内皮腫の1例

土田浩之<sup>1</sup>・棚橋雅幸<sup>1</sup>・鈴木恵理子<sup>1</sup>・吉井直子<sup>1</sup>・渡邊拓弥<sup>1</sup>・  
千馬謙亮<sup>1</sup>・喚田祥吾<sup>1</sup>・井口拳輔<sup>1</sup>・内山粹葉<sup>1</sup>

A Case of a Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Presenting with Multiple Nodular Shadows

Hiroyuki Tsuchida<sup>1</sup>; Masayuki Tanahashi<sup>1</sup>; Eriko Suzuki<sup>1</sup>; Naoko Yoshii<sup>1</sup>; Takuya Watanabe<sup>1</sup>; Kensuke Chiba<sup>1</sup>; Shogo Yobita<sup>1</sup>; Kensuke Iguchi<sup>1</sup>; Suiha Uchiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary epithelial hemangioendothelioma is a relatively rare low-grade tumor, and there is no established treatment for this disease. In slowly progressing cases, most patients are followed up without any treatment. **Case.** The patient in the present case was a 70-year-old man. Chest computed tomography (CT) taken during a chest injury revealed multiple pulmonary nodules. The patient did not complain of any respiratory symptoms. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) showed no abnormal accumulation throughout the entire body, and did not demonstrate the presence of any lung lesions; however, CT images taken approximately six months later revealed a slight increase in multiple lung nodules. We identified granulomatous disease, an infectious nodule, and the possibility of multiple lung metastases from an unknown primary cancer and performed thoracoscopic partial lung resection to obtain a diagnosis. The lesion was elastic and hard, and the cut surface was a solid yellowish-white. No invasion of the surrounding area was observed. A pulmonary epithelial hemangioendothelioma was diagnosed because immunohistochemical staining of factor VIII-related antigen was positive in the pathological examination. There is no established treatment for this disease; thus, we decided to follow the patient without any treatment. **Conclusion.** Although it is a rare disease, pulmonary epithelioid hemangioendothelioma should be considered in the differential diagnosis of cases with multiple diffuse pulmonary nodules on CT. In this case, careful follow-up will be required in the future.

(JLCC. 2020;60:979-984)

**KEY WORDS** — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH), Epithelioid hemangioendothelioma (EHE), Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT), Multiple nodular shadows

Corresponding author: Masayuki Tanahashi.

Received July 9, 2020; accepted August 11, 2020.

**要旨** — **背景.** 肺類上皮血管内皮腫は比較的稀な低悪性度腫瘍であり、本疾患に確立した治療法は存在せず、緩徐進行例は無治療経過観察となることが多い。**症例.** 症例は70歳男性。胸部外傷にて撮影された胸部 computed tomography (CT) で、両肺びまん性多発結節影を指摘された。<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (FDG-PET/CT) では肺野病変を含め全身に異常集積を認めなかったが、半年後に撮影されたCTでは両肺多発結節影のわずかな増大を認めた。原発不明癌の多発肺転移、肉芽腫性疾患や感染性結節を疑い、

診断目的に胸腔鏡下肺部分切除術を施行した。病変は弾性硬の黄白色調充実性結節で、周囲への浸潤所見を認めなかった。病理検査で免疫組織学的に第VIII因子関連抗原などが陽性であったため、肺類上皮血管内皮腫の診断となった。本疾患に対する確立した治療法は存在せず、無治療経過観察とした。**結論.** CT所見においてびまん性多発肺結節影を呈する鑑別疾患として、稀ではあるが本疾患も考慮すべきである。本症例において今後も注意深い経過観察が必要である。

**索引用語** — 肺類上皮血管内皮腫、類上皮血管内皮腫、

<sup>1</sup>聖隷三方原病院呼吸器センター外科。  
論文責任者：棚橋雅幸。

受付日：2020年7月9日、採択日：2020年8月11日。

IVBAT, 多発結節影

## 背景

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma: EHE) は稀な血管内皮細胞由来の低悪性度腫瘍で、肺・肝・骨・軟部組織を好発部位として様々な臓器に発生し得る。特に肺原発のものは肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) と呼ばれる。PEH の多くは多発小結節影を呈し、診断には外科的肺生検を要する症例がほとんどである。今回、びまん性多発結節に対し胸腔鏡下肺部分切除術を施行し、病理組織学的に PEH と診断した症例を報告する。

## 症例

症例：70 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：副鼻腔炎に対し 20 歳時に手術，大腸ポリープ。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：X-1 年 11 月に胸部外傷にて前医で CT 検査を施行され，両肺びまん性多発結節影を指摘された。X 年 4 月に撮影された CT で結節影のわずかな増大を認めため，同月下旬に精査加療目的に当科紹介受診となった。

初診時現症：身長 157.6 cm，体重 59.0 kg，体温 36.5℃，脈拍 85/分，血圧 130/60 mmHg，呼吸数 18/分，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気下)。呼吸音清，表在リンパ節触知せず。そ

の他特記すべき異常所見なし。

初診時血液検査所見：血算，生化学で異常所見なし。腫瘍マーカーおよび感染マーカーは全て正常範囲内であった (Table 1)。

胸部 X 線写真所見：両肺にびまん性に多発する小結節影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT 所見：両肺に最大径 10 mm 未満の境界明瞭で辺縁整なびまん性多発結節影を認めた (Figure 2b)。肺門および縦隔リンパ節の有意な腫大はなかった。5ヶ月前に撮影された CT (Figure 2a) と比較しわずかな増大を認めた。内部に石灰化を伴わず，内部の CT 値は，造影前後で 20 HU 程度の軽度造影効果を認めた。

FDG-PET/CT 所見：全身検索のために施行された FDG-PET/CT では，肺の多発小結節を含めて全身に異常集積は認められなかった (Figure 2c)。

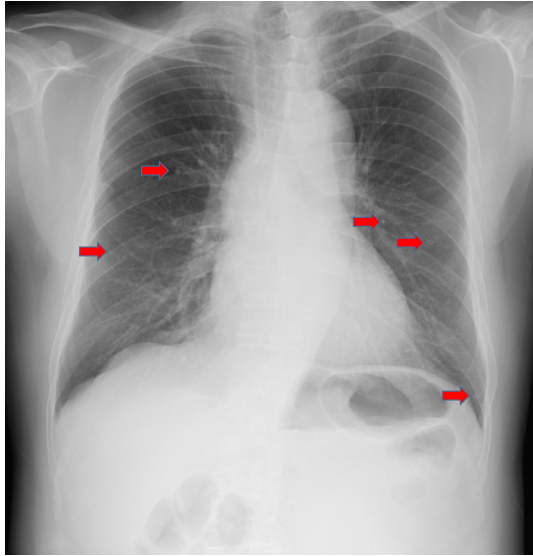
臨床経過：原発不明癌の多発肺転移，肉芽腫性疾患や感染性結節を疑い，診断目的に胸腔鏡下肺部分切除術を施行した。

手術所見：左側臥位にて前腋窩線上第 5 肋間に沿って 4 cm の皮膚切開をおき，第 5 肋間にて開胸。上葉から中葉および下葉 S<sup>6</sup> にかけて，胸壁と広く比較的疎な癒着を認めた。胸水の貯留はなく，中葉の中下葉間面および下葉 S<sup>8</sup> に白色結節病変を認めた。右中葉および下葉を部分切除した。

病理所見：下葉検体には 4 mm 大と 3 mm 大，中葉検体には 4 mm 大の，灰白色調で境界明瞭な小結節を認め

**Table 1.** The Laboratory Findings on Admission

| Hematology |                            | Biochemistry |            | Serology         |                             |            |
|------------|----------------------------|--------------|------------|------------------|-----------------------------|------------|
| WBC        | 7,010/μl                   | TP           | 6.8 g/dl   | CRP              | 0 mg/dl                     |            |
| neut.      | 69%                        | Alb          | 4.2 g/dl   | KL-6             | 145.5 U/ml                  |            |
| lymph.     | 22.1%                      | T-bil        | 0.8 mg/dl  | Tumor marker     |                             |            |
| mono.      | 4.9%                       | AST          | 16 U/l     |                  | CEA                         | 1.1 ng/ml  |
| eos.       | 3.3%                       | ALT          | 18 U/l     |                  | SCC                         | 0.9 ng/ml  |
| RBC        | 471 × 10 <sup>4</sup> /μl  | LDH          | 147 U/l    | CYFRA            | 1.8 ng/ml                   |            |
| Hb         | 14.2 g/dl                  | ALP          | 232 U/l    | proGRP           | 66 pg/ml                    |            |
| Ht         | 42.6%                      | γ-GTP        | 25 U/l     |                  |                             |            |
| Plt        | 21.8 × 10 <sup>4</sup> /μl | BUN          | 13 mg/dl   | Infection marker |                             |            |
|            |                            | Cre          | 0.67 mg/dl |                  | T-SPOT                      | (-)        |
|            |                            | Na           | 140 mmol/l |                  | <i>Cryptococcus</i> antigen | (-)        |
|            |                            | K            | 4.4 mmol/l |                  | <i>Candida</i> antigen      | (-)        |
|            |                            | T-cho        | 209 mg/dl  |                  | <i>Aspergillus</i> antigen  | (-)        |
|            |                            | HDL-C        | 73 mg/dl   |                  | β-D glucan                  | 16.5 pg/ml |
|            |                            | TG           | 68 mg/dl   |                  |                             |            |



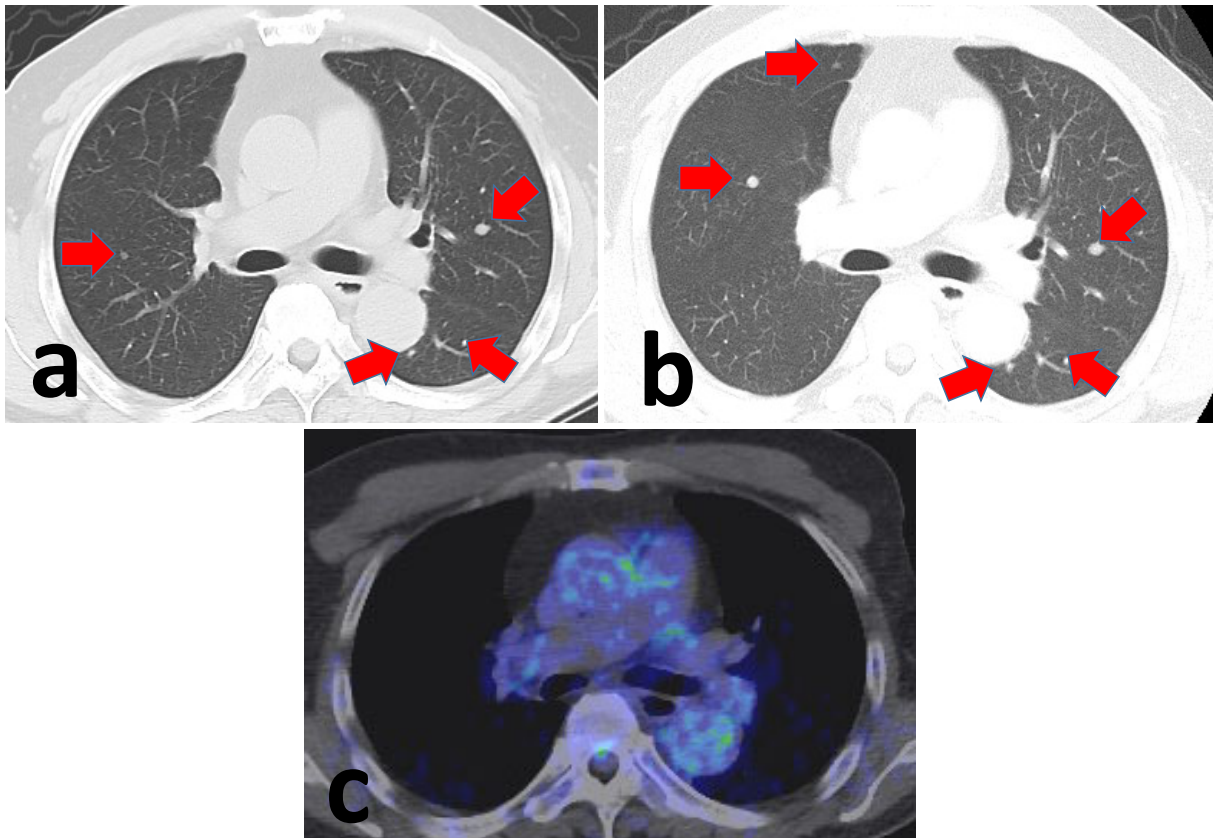
**Figure 1.** A chest radiograph obtained on admission showing multiple small nodules in the bilateral lungs (arrows).

た (Figure 3a). 組織学的に腫瘍細胞には、硝子様間質を伴った索状に増殖する類上皮細胞が確認された. 一部は巣状壊死となっており (Figure 3b arrow), 肺胞内および血管内への腫瘍の浸潤も認められた (Figure 3b arrow-head). また, 細胞質内および核内偽封入所見も認められた (Figure 3c arrows). 活動有糸分裂, 核多形性, 胸膜浸潤, リンパ管浸潤は認めなかった. 免疫組織学的には血管内皮細胞のマーカーである CD31, CD34 や第 VIII 因子関連抗原が陽性で (Figure 3d), PEH の診断となった.

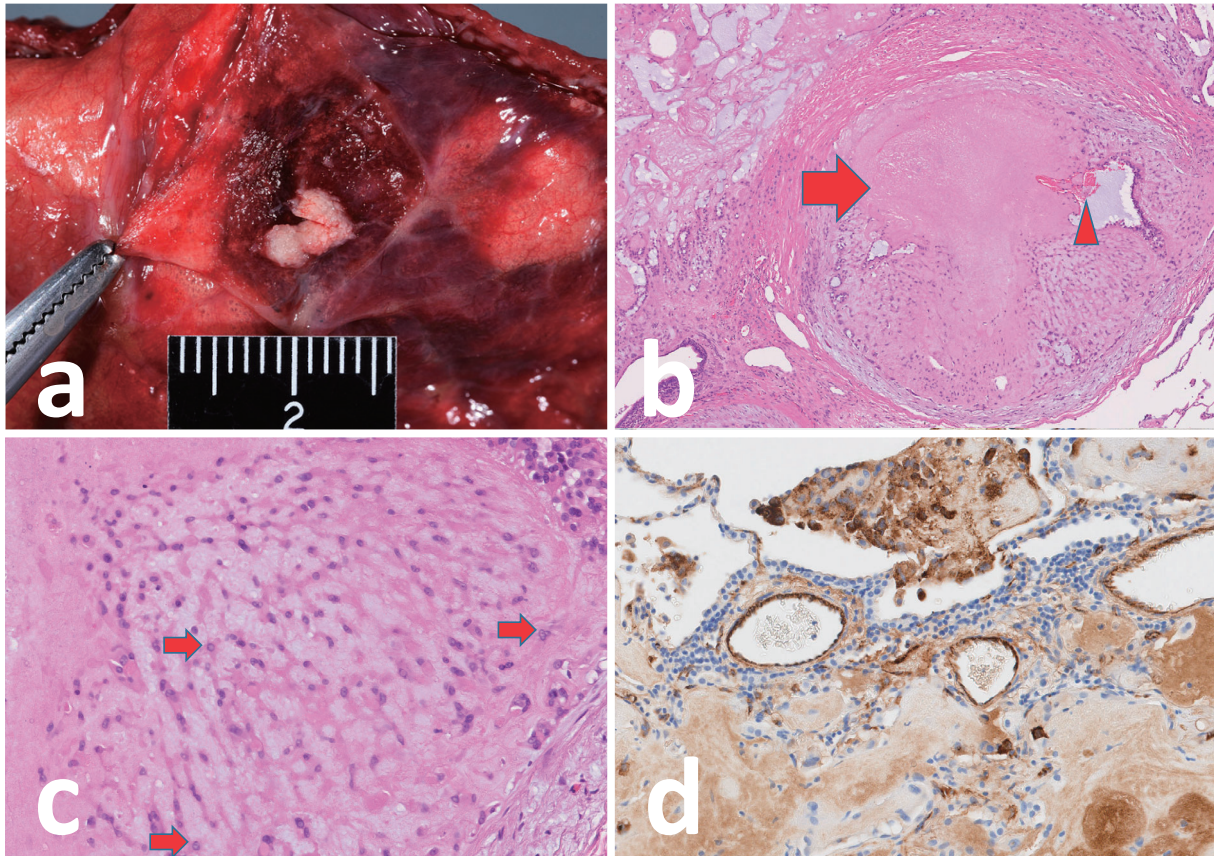
術後経過: 術後経過は順調で第7病日に退院となった. 両肺に多発する PEH に対する確立された治療法はなく, 自覚症状もないことから無治療経過観察の方針とした. 現時点で術後2ヶ月経過し, 多発肺結節の増大や増加はない.

### 考 察

EHE の疾患概念は 1975 年に Dail らにより提唱された, 類上皮細胞の形態と高い血管侵襲性をもつ intravas-



**Figure 2.** (a) Chest CT scan obtained 5 months prior to admission showing multiple small nodules in the bilateral lungs (arrows) (slice thickness: 3 mm). (b) A chest CT scan obtained on admission showing a slight increase in the size of the small nodules (arrows). (c) FDG-PET/CT showing no abnormal accumulation in any of the lung lesions.



**Figure 3.** (a) Macroscopic finding of the resected middle lobe specimen. (b) The microscopic finding of the pathological specimens revealed focal necrosis (arrow) and intravascular invasion (arrowhead) (HE staining). (c) Microscopic examination of the pathological specimens revealed a dispersed and cord-like growth of epithelioid tumor cells with myxohyaline stroma and intracytoplasmic lumina and an intranuclear pseudoinclusion (arrows) (HE staining). (d) Immunohistochemical (IHC) staining for factor VIII-related antigen revealed an immunoreaction in the cytoplasm of the tumor cells (IHC staining).

cular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) に端を発し、<sup>1</sup> 肺胞上皮由来のものであると考えられていた。1981年に Weldon-Linne らが免疫組織学的に腫瘍細胞内の第 VIII 因子関連抗原の存在を明らかにし、IVBAT は血管内皮細胞由来と証明された。<sup>2</sup> 1982年に Weiss らにより、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 EHE と呼称するようになった。<sup>3</sup> その後、IVBAT と EHE は臨床像・病理組織像から同一の疾患であると考えられるようになり、現在では肺原発の EHE を PEH と呼ぶのが一般的である。

EHE は同時多発性に病変を認めることが多く、様々な臓器に発生し得る。好発部位として肺・肝・骨・軟部組織などが挙げられ、その他、胸膜・縦隔・心臓・上大静脈・リンパ節・脳・後腹膜臓器など、血管内皮細胞の存在する全ての臓器に発生し得るとされる。<sup>4</sup> Lau らの報告によれば 64% が単一臓器発生で、肝臓 (34%)、骨 (21%)、肺 (19%) の順に多い。<sup>5</sup> 複数臓器に病変が認め

られる場合の発生機序については未だ明らかにされておらず、本疾患が多中心性に発生する説と原発巣から他臓器に転移する説が存在する。近年、Errani らは遺伝子学的な解析を用いて、少数例の報告ではあるものの多発する EHE のモノクローナリティーを証明し、多中心性、いわゆる同時多発性の発生ではなく、転移性に拡大する可能性を指摘した。<sup>6</sup> Errani らの説が正しいとすると、本症例は肺野結節のいずれか 1 つを原発として多発転移をきたした病態と考えられる。

さらに最近では EHE の発生に WWTR1-CAMTA1 融合遺伝子の関与が報告され、FISH 法や RT-PCR 法でこの遺伝子を検出することが EHE 類似の血管系腫瘍の鑑別に有用であり、免疫組織化学検査による CAMTA1 の核発現は、複数臓器の EHE の約 90% で報告されている。<sup>7</sup> また、EHE の WWTR1-CAMTA1 陰性症例では YAP1-TFE3 融合遺伝子の発現も報告されている。<sup>8</sup> 本症例では遺伝子学的検索は施行していない。

PEHの本邦での報告症例数は、検索し得る限り本症例を含め76例で、比較的稀な疾患である。川述らによれば平均年齢は46歳(15~77歳)で、77%が女性であり、自覚症状に乏しく健診で発見される症例が多数を占めるとされる。<sup>9</sup>本症例は自覚症状に乏しい点は合致するが、70歳男性である点是非典型的であった。

画像的には辺縁明瞭で径20mm以下の両側びまん性多発結節影を呈することが多いが、孤立性結節影の報告例もある。<sup>10</sup>結節の癒合や数珠状陰影、点状石灰化や胸膜陥入像を伴うびまん性多発結節がPEHに特徴的と言われ、鑑別の際の参考になる。<sup>9</sup>また、FDG-PET/CT検査におけるFDG集積の程度に関しては症例により様々で、小結節例や病態進行の緩やかな症例では集積の程度は低く、陰性となることが多い。<sup>11</sup>

病理組織学的には、様々な形態をとる上皮様腫瘍細胞が腫瘍の中央部で時に硝子化や壊死を伴って充実性に増生し、腫瘍辺縁部では肺胞構造を保ちながら隣接肺胞腔へポリープ状に進展して増大する傾向を示し、腫瘍細胞に胞体内空胞がみられることが特徴的である。<sup>12</sup>免疫染色では第VIII因子関連抗原、CD34、vimentin、CD31、UEA-1、thrombomodulinなどの血管内皮細胞のマーカーが陽性であることが特徴的であり、calretinin、keratin、epithelial membranous antigen (EMA)などの上皮性マーカーが陰性であれば診断がより確実になる。本症例では一部巣状壊死・硝子様間質を伴った索状に増殖する類上皮細胞が確認され、CD31、CD34や第VIII因子関連抗原が陽性であったためPEHと診断した。

PEHには確立した治療法はなく、手術可能な単発病変に対しては外科的切除が望ましいが、多くは両肺にびまん性に多発するため根治的手術は困難な場合がほとんどである。緩徐進行例が多いこと、自然寛解例の報告<sup>13</sup>もあることから、多発結節症例では無治療経過観察となることが多い。現在までに試みられた治療法として抗癌剤、放射線治療、ステロイドなどがあり、治療により効果が得られた症例も報告されている。化学療法については多くの報告があるが、推奨されるレジメンは決まっていない。EHEでは血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現を高頻度に認めるため、抗VEGF抗体やVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬による有効例の報告がみられる。<sup>14</sup>今後はWWTR1-CAMTA1融合遺伝子をターゲットとした治療の開発も期待されている。

本疾患の予後に関しては平均生存期間4.6年で約40%は5年以内に死亡するとの報告<sup>15</sup>があるが、診断後数週で死亡する例から20年以上長期生存した報告もあり、症例により大きな差がある。予後不良因子としてDailらは呼吸器症状、リンパ節への進展、胸膜浸潤、血管内や気

管内および間質への浸潤、肝転移、リンパ節腫大を挙げている。<sup>15</sup>Kitaichiらは初診時に胸水のある場合、腫瘍細胞の胸膜浸潤を伴う線維索性胸膜炎を呈する場合、spindle cellのある場合に有意に予後不良であったと報告している。<sup>13</sup>本症例においては上記因子のうち腫瘍細胞の血管内への浸潤のみ確認でき、比較的長期の生存が期待できるものと考えるが、今後も慎重に経過を追う必要がある。

## 結 論

CT所見においてびまん性多発肺結節影を呈する鑑別疾患として、稀ながら本疾患も考慮すべきである。本症例において該当する予後不良因子は腫瘍の血管内浸潤所見のみであるが、今後も注意深い経過観察が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Dail D, Liebow A. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
- 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.
- Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982;50:970-981.
- Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer.* 1994;73:610-615.
- Lau K, Massad M, Pollak C, Rubin C, Yeh J, Wang J, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest.* 2011;140:1312-1318.
- Errani C, Sung YS, Zhang L, Healey JH, Antonescu CR. Monoclonality of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver by analysis of WWTR1-CAMTA1 breakpoints. *Cancer Genet.* 2012;205:12-17.
- Doyle LA, Fletcher CD, Hornick JL. Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:94-102.
- Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, Sboner A, Zhang L, Chen CL, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52:775-784.
- 川述剛士, 井窪祐美子, 田中健介, 鈴木未佳, 河野千代子, 山田嘉仁. 多発結節影を呈した肺類上皮血管内皮腫の1例—わが国の文献報告例を含めた検討—. *日呼吸誌.* 2018;7:30-34.
- Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol.* 1986;3:259-287.

11. Cazzuffi R, Calia N, Ravenna F, Pasquini C, Saturni S, Cavallesco GN, et al. Primary pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a rare cause of PET-negative pulmonary nodules. *Case Rep Med*. 2011;2011:262674.
12. 本間慶一, 根本啓一, 渡辺芳明, 西村広栄, 宇佐見公一, 須貝由美子, 他. IVBAT (intravascular bronchioloalveolar tumor) の1例. *日臨細胞会誌*. 1996;35:309-314.
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. Lau A, Malangone S, Green M, Badari A, Clarke K, Elquza E. Combination capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:229-236.
15. 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.