

CASE REPORT

急速に進行した肺類上皮血管内皮腫の1例

田中雄亮¹・松本 勲¹・齋藤大輔¹・
吉田周平¹・田村昌也¹・池田博子²

Rapidly Progressive Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

Yusuke Tanaka¹; Isao Matsumoto¹; Daisuke Saito¹;
Shuhei Yoshida¹; Masaya Tamura¹; Hiroko Ikeda²

¹Department of Thoracic Surgery, Kanazawa University, Japan; ²Division of Pathology, Kanazawa University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) is a malignant tumor that is derived from the vascular endothelium. It is difficult to determine an appropriate treatment for this tumor because most PEHs are slow-growing. We herein report the case of a rapidly progressive PEH. **Case.** The patient was a 31-year-old female patient who was found to have an abnormal shadow on a chest radiograph taken during a health examination. Whole-body computed tomography and positron emission tomography revealed a nodule of 2.6 cm diameter in the right lower lobe and multiple small nodules in both lungs. We performed partial resection of the right lower lobe and diagnosed PEH with pleural invasion. At 6 months after surgery, the patient developed buttock pain, and recurrence was detected in the left and right iliac bones and in the resection stump of the right lung. At 10 months, metastasis was detected in the vertebral bones and left femur. Her pain improved after palliative irradiation of bone metastasis. At 13 months, the patient's dyspnea associated with right malignant pleural effusion worsened. We performed pleurodesis but could not control the pleural effusion. She died at 16 months after surgery. **Conclusion.** Most PEHs are slow-growing malignant tumors; however, rapid progression may occur, as was observed in this case. Patients with PEH require close follow-up and should be treated symptomatically.

(JLCC. 2021;61:45-49)

KEY WORDS — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Malignant lung tumor

Corresponding author: Yusuke Tanaka.

Received August 5, 2020; accepted November 5, 2020.

要旨 — **背景.** 肺類上皮血管内皮腫は血管内皮由来の悪性腫瘍で緩徐進行例が多いとされるが、多様な進行形式が報告されている。また、効果的な治療法がないため治療介入に難渋する。今回我々は急速に進行した肺類上皮血管内皮腫の1例を経験したので、報告する。**症例.** 31歳、女性。健診の胸部単純X線写真で異常陰影を指摘された。全身CTとPETで右肺下葉の2.6cmの結節影と両側多発肺小結節を認めた。右肺下葉部分切除を行い、胸膜浸潤を伴う類上皮血管内皮腫と診断され、経過観察となった。術後6ヶ月で臀部痛が出現し左右腸骨転移と右肺下葉切除断端近傍の再発を認め、術後10ヶ月で椎骨

や左大腿骨への転移を認めた。椎骨や腸骨転移による疼痛が生じたが、緩和的照射によって軽減された。術後13ヶ月で右悪性胸水による呼吸困難症状が出現した。ドレーナージと胸膜癒着療法を実施したが胸水制御は不能であり、術後16ヶ月で永眠された。**結論.** 肺類上皮血管内皮腫は緩徐進行例が多いとされるが、本症例のように急激な増悪を認める場合もある。有効な治療法がないため、定期検査を継続しながら、適宜対症療法を行う必要がある。

索引用語 — 肺類上皮血管内皮腫、肺悪性腫瘍

¹金沢大学呼吸器外科；²金沢大学附属病院病理診断科。
論文責任者：田中雄亮。

受付日：2020年8月5日，採択日：2020年11月5日。

はじめに

類上皮血管内皮腫は WHO 分類で悪性血管性腫瘍に分類され、肺・肝・骨などに発生する稀な腫瘍である。肺を原発とするものは肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEH) と呼ばれ、術前診断に苦慮し、外科的肺生検が行われることが多い。多発転移例や緩徐進行例が多いとされ、確立された治療



Figure 1. A chest radiograph showed a nodule in the right lower lung fields.

法がないため、治療介入に難渋して経過観察されることが多い。当科ではこれまでに、単発肺病変の完全切除後に 12 年無再発生存している例や、肺肝多発転移の切除生検後に経過観察のみで 1 年半無増悪生存している例を報告してきた。¹ 今回は急速に進行した PEH の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：31 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，粉塵吸入歴なし。

現病歴：健診の胸部単純 X 線写真にて右下肺野に異常陰影を指摘され，当科紹介となった。

腫瘍マーカー：CEA 0.9 ng/ml，SCC 0.7 ng/ml，CYFRA 0.6 ng/ml，ProGRP 59.3 pg/ml と，肺癌の腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であった。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：右下肺野に径 2.5 cm の不整形結節影を認めた。

全身造影 CT：右肺下葉に 2.6 cm の充実性結節影があり，内部には石灰化を伴っていた (Figure 2A)。また，両側肺下葉優位に小結節が多発していた (Figure 2B)。肺門縦隔リンパ節腫大や，他臓器に異常所見はなかった。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)：右肺下葉の結節影に一致して，standardized uptake value (SUV) max early=1.8，delay=2.1 の FDG 集積を認めた。その他の肺結節や他臓器には FDG 集積はなく，右肺下葉の結節以外に悪性所見はなかった。

気管支鏡検査：右 B8a より気管支腔内超音波断層法

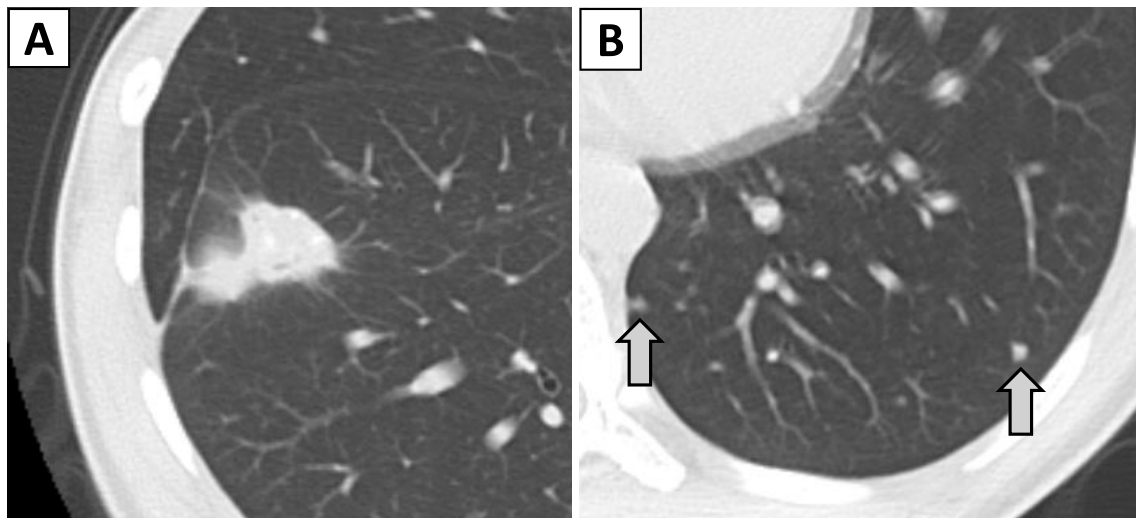


Figure 2. Computed tomography showed (A) a solid nodule (2.6 cm) with calcification in the right lower lobe, and (B) multiple small nodules in both lungs (arrows).

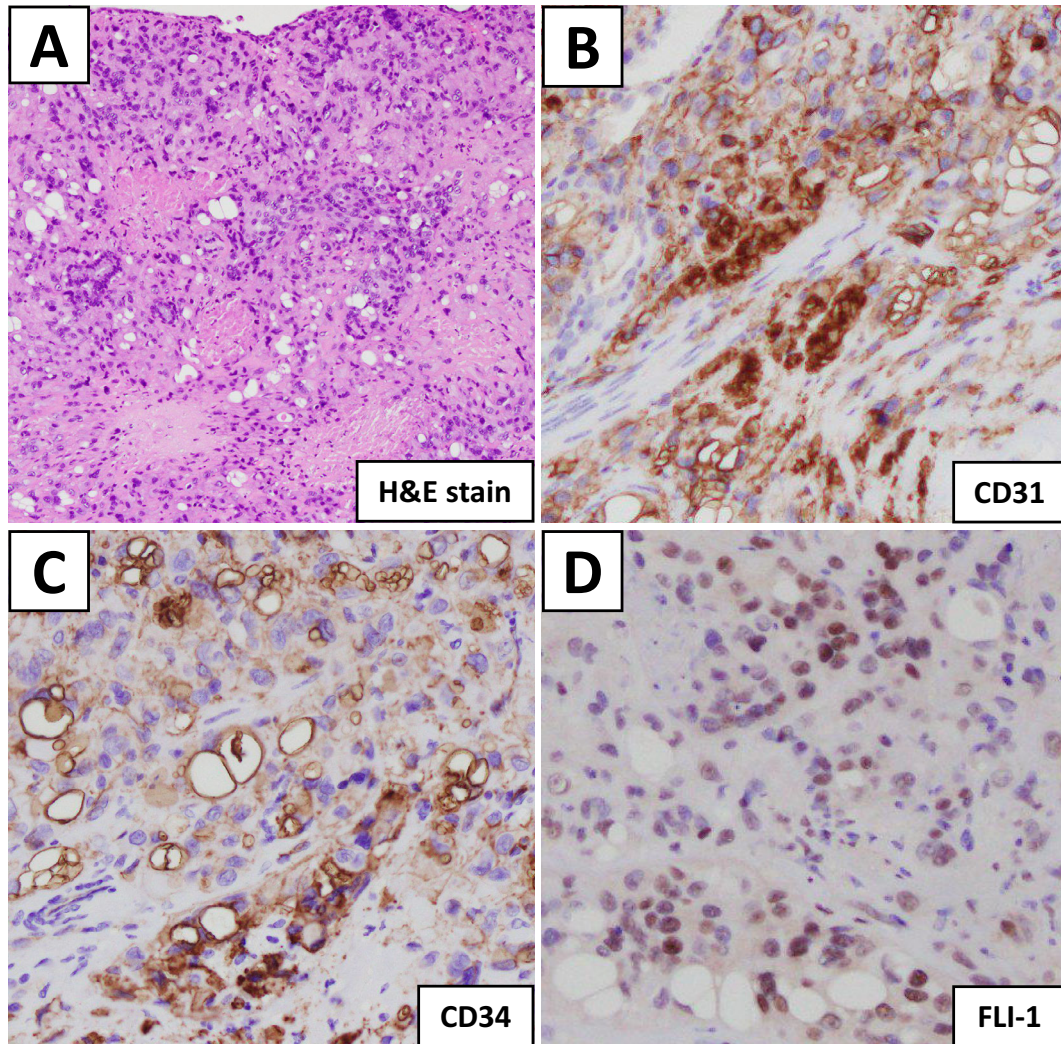


Figure 3. Histologically, the periphery of the tumor was occupied by hyalinized matrix, tumor alveolar arrangement of tumor cells, and small vacuole structure (A). Immunohistochemical staining was positive for CD31 (B: $\times 40$ magnification), CD34 (C: $\times 40$ magnification) and FLI-1 (D: $\times 40$ magnification).

(endobronchial ultrasonography : EBUS) で within を得て生検を行ったが、病理組織所見では明らかな悪性所見はなかった。

以上から限局的な悪性腫瘍を疑い、切除生検目的に手術を行った。

手術所見：胸部後側方に 8 cm の皮切をおき、第 5 肋骨間で開胸した。胸水は認めなかった。胸腔鏡補助下に右肺下葉部分切除を行い、上葉と下葉の小結節を 1 ケ所ずつ切除した。下葉病変は術中迅速組織診断で凝固壊死と類上皮様細胞の増生を認め、PEH と診断された。

病理組織所見：腫瘍の中心部は広範に壊死しており、辺縁部に硝子様基質と好塩基性の細胞基質を有する腫瘍細胞が胞巣状に増生し、細胞質内には小空胞状構造が散見された (Figure 3A)。腫瘍細胞は気管支壁や肺静脈壁

で増殖して内腔に露出し、一部臓側胸膜弾性板を越えて浸潤していた。組織学的異型度は intermediate grade であった。免疫染色では CD31, CD34, FLI-1 陽性で (Figure 3B, 3C, 3D)、TTF-1 は陰性であった。2 ケ所の小結節も主病変と類似した組織像であった。

以上より PEH, 多発肺転移と診断し、確立された治療法がないため、経過観察となった。

術後経過：術後 6 ヶ月頃から右殿部痛が出現し、徐々に増悪していった。MRI では右腸骨に腫瘍性病変を認め、FDG-PET では右肺下葉切除断端近傍と左右腸骨に FDG 集積を認めた。右腸骨病変より CT ガイド下生検を行い、PEH の転移と診断され、同部位に対して緩和的照射 (計 30 Gy) を行った。照射後に疼痛は改善し、FDG 集積も SUV max early = 6.3 から 4.3 へ軽減した (Figure

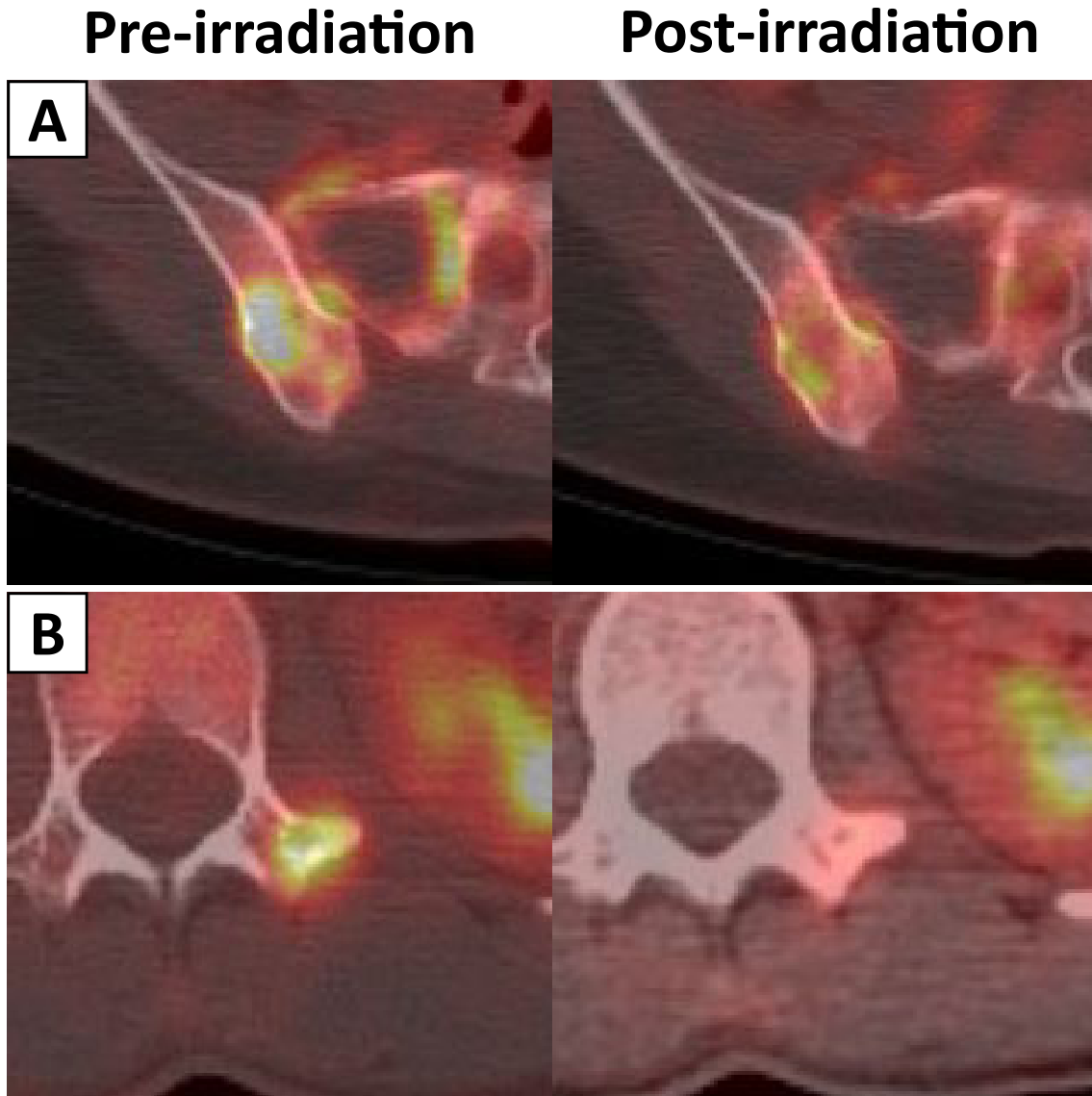


Figure 4. FDG-PET revealed that the accumulation in bone lesions decreased after radiation therapy (**A**: right iliac bone, **B**: lumbar vertebra).

4A). 術後10ヶ月では頸椎・腰椎・左坐骨・左大腿骨への転移を認め、右胸水が出現したが呼吸器症状は伴わなかった。疼痛症状の強い腰椎病変へは緩和的照射(計37.5 Gy)を施行した。照射後に疼痛は改善し、FDG集積もSUV max early=3.9から2.2へ軽減した(Figure 4B)。術後13ヶ月頃より右胸水貯留の増悪に伴う呼吸困難感が出現し、胸椎・胸骨・右肋骨・右大腿骨への転移を認めた。頭部CTでは脳転移の所見はなかった。胸水細胞診ではPEHと考えられる異型細胞を認めた。OK-432による胸膜癒着療法を施行したが胸水は制御不能であった。PEHの進行に伴い徐々に呼吸不全症状が進行し、緩和治療を行い、術後16ヶ月で永眠された。

考 察

PEHは、1975年にDailらがIVBAT (intravascular bronchio-alveolar tumor)として最初に報告し、1982年にWeissらが軟部組織に発生する血管内皮由来の腫瘍であるepithelioid hemangioendothelioma (EHE)と同一の腫瘍であると報告した。^{2,3}近年ではEHEは組織学的異型度でlow grade, intermediate gradeに分類され、intermediate gradeの方が予後不良であることが報告されている。⁴本邦での報告例は60例ほどで、平均年齢は46歳、77%が女性であり、無症状での発見が多い。⁵

画像所見の特徴として、境界明瞭な両側多発肺小結節や結節同士の癒合、石灰化などが挙げられるが、FDG

集積に一定の見解はない。⁶ 鑑別診断として、他の肺悪性腫瘍や炎症性変化などが挙げられるが、画像所見のみでは鑑別は困難である。病理組織所見では、腫瘍中心部は硝子化や壊死が主体で、辺縁部では肺胞構造を保持したまま肺胞腔内を充満するように腫瘍細胞が増殖する。免疫染色では血管内皮マーカーである CD31, CD34, FLI-1, Factor VIII などが陽性となる。小径な病変が多く、経気管支肺生検での正診率は約 18% と報告されている。⁵

有効な治療法は確立されていないが、完全切除が可能なお場合には外科的切除が行われる。手術不能例に対しては化学療法 (mitomycin C, fluorouracil, cyclophosphamide, vincristine, tegafur, doxorubicin, vinorelbine, carboplatin + etoposide) や放射線療法、ステロイド療法、ホルモン療法などの報告があるが、効果は期待できない。⁷ しかしながら血管性腫瘍である PEH では、VEGF-VEGFR の発現が認められた報告や、VEGF 抗体である bevacizumab や第 2 世代 VEGF 受容体阻害薬である pazopanib による腫瘍縮小効果の報告があるため、分子標的薬の治療効果については今後の症例蓄積が必要である。⁸⁻¹⁰ 本症例では急激な病勢増悪により化学療法を行う機会を逸したが、骨転移に対する放射線治療は有効であった。

予後については 5 年生存率が 60% 程度であるが、¹¹ 組織学的異型度が intermediate grade である場合には 4 年生存率が 22% であるとの報告もあり、⁴ 診断後数ヶ月で死亡する例から 10 年以上無症状で経過する例までさまざまである。当科では、単発肺病変の切除術後の長期生存例や、肺肝多発転移切除生検後に 1 年半無増悪生存している例を報告した。¹ 完全切除で治癒すると考えられる症例は稀に存在するが、発育が緩徐な場合は予後の予測が難しい。

予後不良因子として肺内や胸膜への転移、血性胸水、組織学的異型度などが報告されているが、一定の見解はない。^{4,11} 本症例では初診時に多発肺転移を認め、切除生検検体の病理診断では予後不良因子に該当する intermediate grade や胸膜浸潤などの所見を認めた。術後 6 ヶ月で骨転移、術後 10 ヶ月で悪性胸水を認め、呼吸不全が増悪するなど急激な進行を辿り、有効な治療は行えなかった。PEH は、多様な進行形式を示すため予後予測は難しく、定期的な経過観察と適切な対症療法を行わざるを得ない。

結 語

PEH は緩徐な進行を辿る症例が多いが、効果的な治療

法がないため、切除不能な病変は定期検査や対症療法を継続せざるを得ない。本症例のように多発骨転移や悪性胸水を伴って、急激な増悪を認める場合もあるため、十分な病状説明が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 石井 奏, 松本 勲, 高田宗尚, 田村昌也, 齊藤大輔, 竹村博文. 肺類上皮血管内皮腫の 2 例. 肺癌. 2016;56:1028-1033.
2. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
3. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982;50:970-981.
4. Anderson T, Zhang L, Hameed M, Rusch V, Travis WD, Antonescu CR. Thoracic Epithelioid Malignant Vascular Tumors: A Clinicopathologic Study of 52 Cases with Emphasis on Pathologic Grading and Molecular Studies of WWTR1-CAMTA1 Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:132-139.
5. 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.
6. Woo JH, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Kim BT. Epithelioid hemangioendothelioma in the thorax: Clinicopathologic, CT, PET, and prognostic features. *Medicine.* 2016;95:e4348.
7. Kelly H, O'Neil BH. Response of epithelioid haemangioendothelioma to liposomal doxorubicin. *Lancet Oncol.* 2005;6:813-815.
8. Stacher E, Gruber-Mösenbacher U, Halbwedl I, Dei Tos AP, Cavazza A, Papotti M, et al. The VEGF-system in primary pulmonary angiosarcomas and haemangioendotheliomas: new potential therapeutic targets? *Lung Cancer.* 2009;65:49-55.
9. 小林真紀, 齋藤 弘, 町屋純一, 鈴木 潤, 遠藤 誠, 金内直樹, 他. 肺類上皮血管内皮腫にカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブによる化学療法施行後, 根治的手術を施行した 1 例. 日本胸部臨床. 2015;74:710-716.
10. Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, Bar-Sela G. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma—a suitable treatment option: case report and review of anti-angiogenic treatment options. *BMC Cancer.* 2015;15:402.
11. Bagan P, Hassan M, Le Pimpec Barthes F, Peyrard S, Souilamas R, Danel C, et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2010-2013.