

CASE REPORT

約 8 年間の長期経過観察中に肝転移をきたした肺類上皮血管内皮腫の 1 例

佐藤公洋¹・倉石 博¹・武知寛樹¹・正村寿山¹・小澤亮太¹・山本 学¹・増渕 雄¹・小山 茂¹・町田泰一²・伊藤以知郎³

Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma in a Patient with Liver Metastases After Approximately Eight Years' Follow-up

Kimihiro Sato¹; Hiroshi Kuraishi¹; Hiroki Takechi¹; Toshitaka Shomura¹; Ryota Ozawa¹; Manabu Yamamoto¹; Takeshi Masubuchi¹; Shigeru Koyama¹; Taiichi Machida²; Ichiro Ito³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Gastroenterological Surgery, ³Department of Pathology, Nagano Red Cross Hospital, Japanese Red Cross Society, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There is no standard treatment for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEHE). **Case.** A 48-year-old woman was diagnosed with PEHE in year X - 8 and followed without medical treatment. She was diagnosed with hepatic metastasis of PEHE in year X. Maintenance therapy with carboplatin (CBDCA), pemetrexed (PEM), and bevacizumab (BEV) helped prevent disease progression. **Conclusion.** Chemotherapy with CBDCA, PEM, and BEV may be effective for PEHE.

(JLCC. 2023;63:869-875)

KEY WORDS — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Metastasis, Chemotherapy, Pemetrexed, Bevacizumab

Corresponding author: Kimihiro Sato.

Received February 19, 2023; accepted June 12, 2023.

要旨 — **背景.** 肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEHE) の標準治療は確立されていない. **症例.** 48 歳女性, X - 8 年に PEHE と診断, 未治療経過観察の方針となった. X 年に PEHE の肝転移の診断に至った. カルボプラチン, ペメトレキセド, およびベバシズマブで治療し, 安定を維持してい

る. **結論.** PEHE に対してカルボプラチン, ペメトレキセドおよびベバシズマブによる化学療法が有効である可能性がある.

索引用語 — 肺類上皮血管内皮腫, 転移, 化学療法, ペメトレキセド, ベバシズマブ

はじめに

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma: EHE) は肺, 肝, 骨, 軟部組織を好発部位として様々な臓器に発生する, 血管内皮細胞由来の低悪性度腫瘍である. 肺を原発とするものは肺類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: PEHE) と呼ばれる. PEHE の治療法は確立されておらず, 様々

な治療の報告がある. 今回我々は PEHE の長期経過観察中に肝転移が出現し, 化学療法を施行し安定 (stable disease: SD) を得た症例を経験したため報告する.

症 例

症例: 48 歳, 女性.

主訴: 胸部異常陰影.

既往歴: 左腎結節, 胆嚢ポリープ, 脂肪肝, 子宮筋腫.

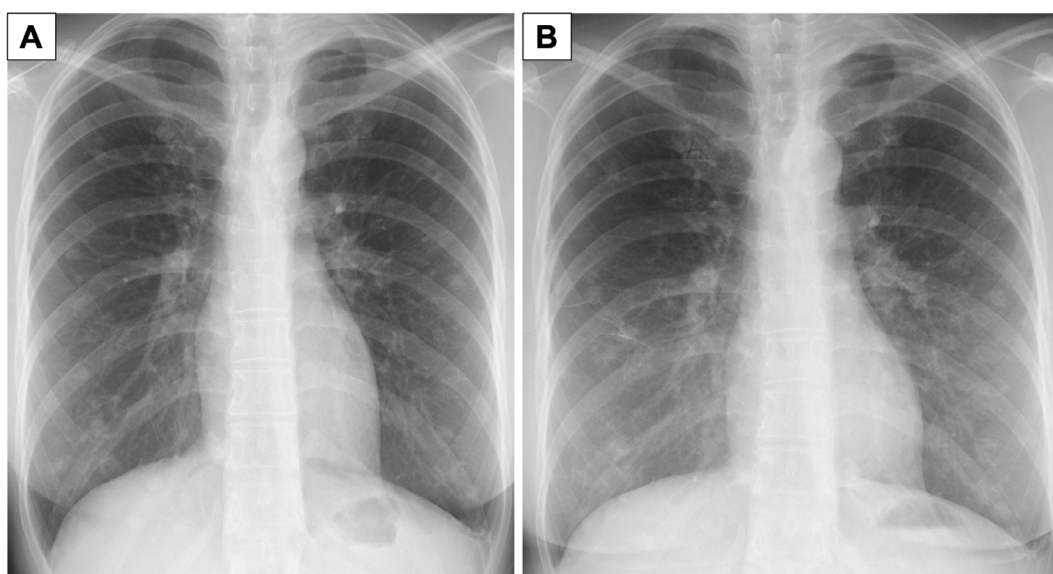
日本赤十字社長野赤十字病院¹呼吸器内科, ²消化器外科, ³病理部.

論文責任者: 佐藤公洋.

受付日: 2023 年 2 月 19 日, 採択日: 2023 年 6 月 12 日.

Table 1. The Laboratory Data on Admission

〈Biochemistry〉		〈Serology〉		〈Hematology〉	
TP	7.4 g/dl	CRP	0.08 mg/dl	WBC	7310/ μ l
CK	66 U/l	CEA	0.5 ng/ml	Neut	4320/ μ l
AST	19 U/l	AFP	2 ng/ml	Lymp	2470/ μ l
ALT	12 U/l	CA19-9	4 U/ml	Mono	350/ μ l
ALP	66 U/l	PIVKA-II	19.6 mAU/ml	Eosino	120/ μ l
LDH	169 U/l	SCC	1.4 mg/ml	Baso	50/ μ l
T-Bil	0.5 mg/dl	CA15-3	16.3 U/ml	Hb	12.6 g/dl
BUN	11.4 mg/dl	CA125	16.9 U/ml	Plt	31.8×10^4 / μ l
Cre	0.64 mg/dl	CYFRA	<1.0 ng/ml		
Na	142 mEq/l	Pro-GRP	46.0 pg/ml		
K	4.0 mEq/l	NSE	10.8 ng/ml		
Glu	109 mg/dl				

**Figure 1.** Chest radiography reveals bilateral multiple small nodular lesions. Some have grown for 8 years (A: year X-8, B: year X).

子宮頸部異形成，胸郭出口症候群，頸椎症。

生活歴：職業は看護師，喫煙は5本/日×10年間(20～30歳)。

現病歴：X-8年12月に行った健康診断の胸部X線写真で両肺多発結節影を指摘され，当院へ紹介となった。気管支鏡検査を行ったが診断がつかず，胸腔鏡下肺部分切除術を行い，PEHEの診断に至った。以降は経過観察を行っていた。X年10月に行った定期受診時のCT画像で肝臓に多発結節を認めた。X年12月に腹腔鏡下肝腫瘍生検を施行しPEHEの肝転移の診断に至った。

現症：身長159.0 cm，体重51.7 kg，体温36.9℃，脈拍82/分，血圧121/74 mmHg，SpO₂ 98% (室内気下)。呼吸音清，表在リンパ節を触知せず。その他特記すべき異常所見なし。

血液検査所見：血算，生化学，腫瘍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：両肺野に小結節影が多発しており，経時的には新規の陰影の出現や結節影のわずかな増大を認めた (Figure 1)。

胸腹部CT所見：両肺の多発結節は経時的に一部増大を認めたが概ね変化はなかった (Figure 2)。肝S³，S⁴，S⁶に低濃度域を認めた (Figure 3)。

手術所見：腹腔鏡下肝生検を施行した。肝表面から目視で確認できる腫瘍は認めなかった。肝円索の横隔膜附着部付近の左側肝表面にやや白色調の硬結を認め，S⁴病変と判断し，針生検を行った。

病理組織所見：X-8年の胸腔鏡下肺部分切除術の組織 (Figure 4) では異型細胞は淡好酸性の細胞質を有し，

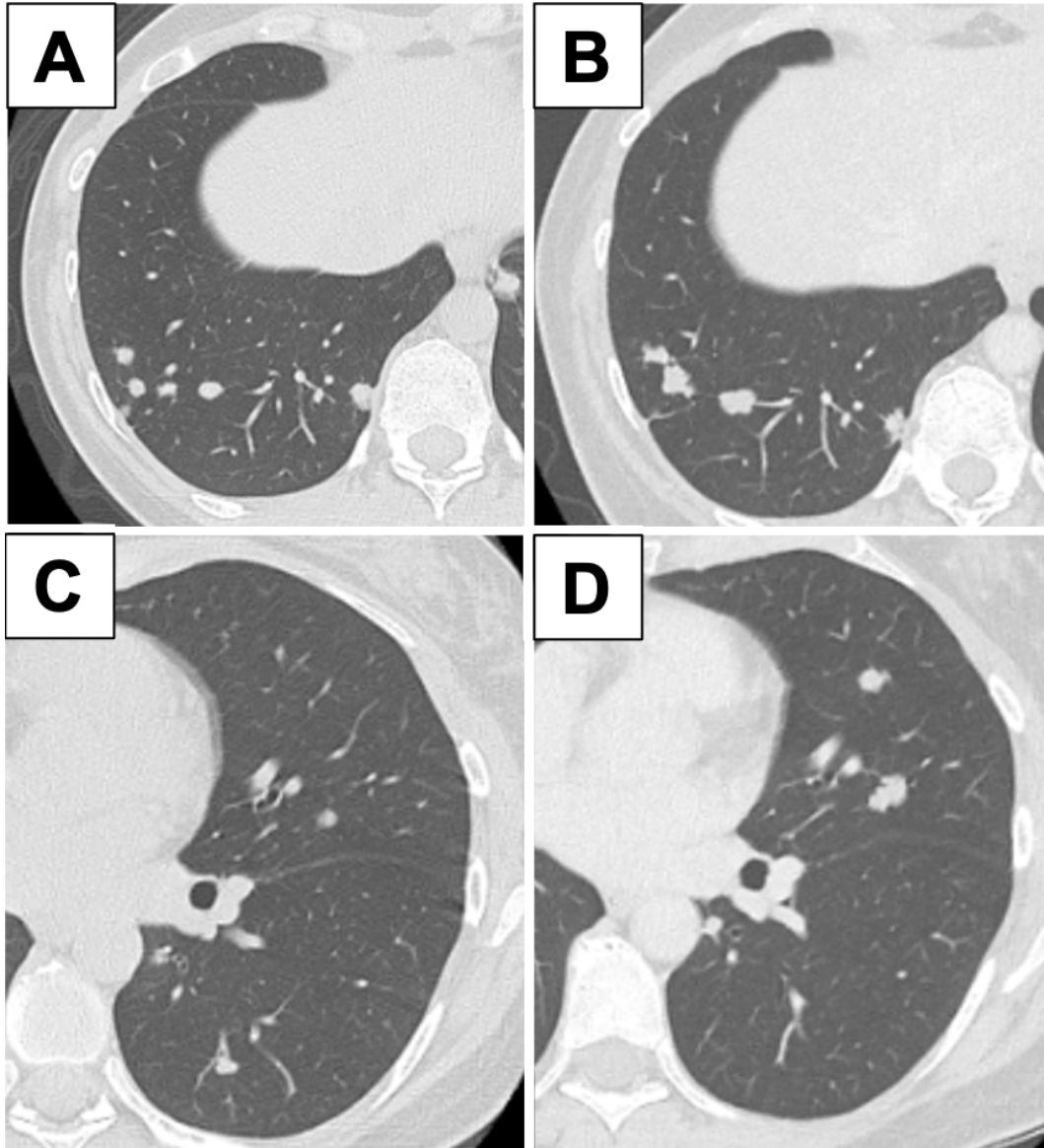


Figure 2. Computed tomography reveals bilateral multiple small nodular lesions in both lungs. Some have grown large for 8 years (A•C: year X-8, B•D: year X).

網目状になるように互いに接着し、細胞質内小腺腔を形成していた。Ki-67 標識率は約 2.5% であった。原発性腫瘍のうちで鑑別すべき組織型は低分化腺癌で、稀な転移性腫瘍としては、脊索腫、軟骨肉腫の転移が考えられたが、腫瘍細胞の細胞質は免疫染色にて CD31, CD34 が陽性、AE1/3 が陰性 (Figure 提示なし) であったことから、これらは否定された。X 年の腹腔鏡下肝腫瘍生検の組織 (Figure 5) では、転移巣がグリソン鞘内および肝小葉の類洞内にあり、腫瘍細胞は軽度の核型不整と核腫大を示していた。グリソン鞘内にあつては既存の毛細血管や炎症細胞の間に、類洞内にあつては淡好酸性ないし淡明な細胞質を有する異型細胞として認められ、一部は多核ま

たは大型くびれ核を有していた。免疫染色では腫瘍細胞は第 VIII 因子, CD31, CD34 が陽性であった。Ki-67 標識率は約 3% と肺病変の約 2.5% と比較し大きな差はなかった (Figure 6)。肝転移巣はこれらの所見によって EHE と考えられたが、細胞形態の特徴である肺病変でみられた細胞質内小腺腔形成や腫瘍細胞同士の相互接着はみられなかった。

臨床経過：PEHE に対して化学療法を行うこととした。倫理委員会の承認 (承認番号 RI-03) を得て、X+1 年 1 月からカルボプラチン (CBDCA)、ペメトレキセド (PEM)、ベバシズマブ (BEV) による化学療法を 6 コース施行し、その後 PEM+BEV による維持療法を 6 コー

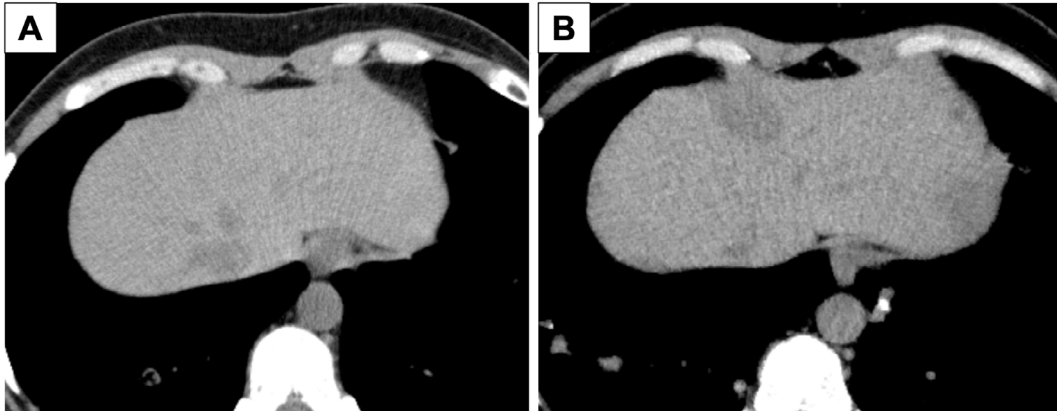


Figure 3. New lesions appear in S³ of the liver (A: year X-8, B: year X).

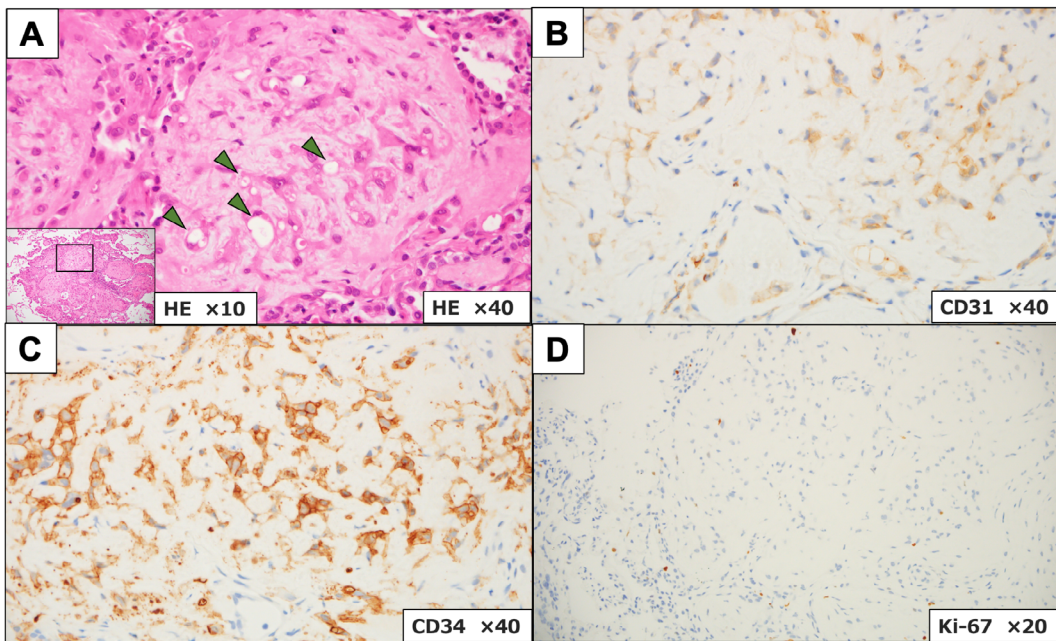


Figure 4. In year X-8, a video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) specimen showed involvement with the neoplastic lesion, with a longest diameter of 8 mm (A). The tumor cells proliferated in the pale eosinophilic matrix, and their cytoplasmic processes showed interconnection with each other and intracytoplasmic lumina formation (A, arrowheads). Immunohistochemically they showed positivity for both CD31 (B) and CD34 (C). The Ki-67 labeling index was about 2.5% (D).

ス施行し 12 ヶ月 SD を維持している。

考 察

EHE は血管腫と血管肉腫の中間の悪性度を有する軟部組織に発生する低悪性度の血管内皮由来の腫瘍である。EHE の疾患概念は、1975 年に Dail と Liebow が硝子化と血管内進展の病理組織像から、肺胞上皮細胞由来の腫瘍 (intravascular bronchioloalveolar tumor ; IVBAT) として初めて報告した。¹ その後 IVBAT は血管内皮細

胞由来の腫瘍であることが証明され、1982 年には Weiss と Enzinger によって、EHE が提唱され、² IVBAT と EHE は同一腫瘍とされた。

EHE は好発部位として肺、肝、骨、軟部組織などが挙げられ、胸膜、縦隔、心臓、上大静脈、リンパ節、脳、後腹膜臓器などにも発生する。Lau らの報告では、肝 (34%)、骨 (21%)、肺 (19%) の順に多いとされる。³

複数臓器に病変を認める場合は多中心性発生説と原発巣から転移説がある。複数臓器の病変は遺伝学的にモノ

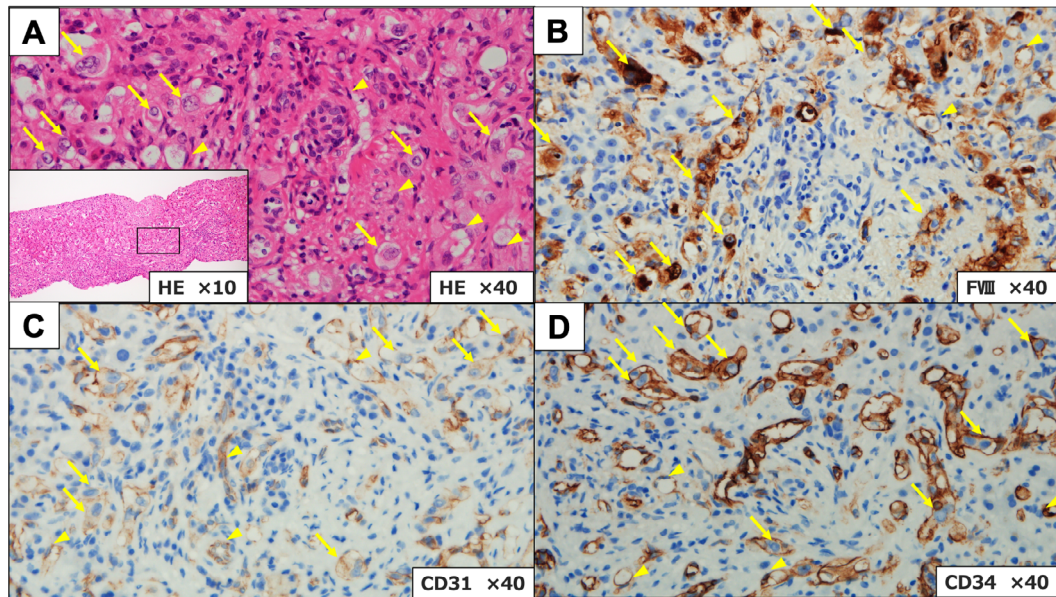


Figure 5. Liver sinusoids show many atypical cells (arrows) whose nuclei are larger than those of capillary endothelial cells (arrowheads) (A, H&E, $\times 40$). They are positively stained by immunohistochemistry with anti-factor VIII (B), CD31 (C), and CD34 (D).

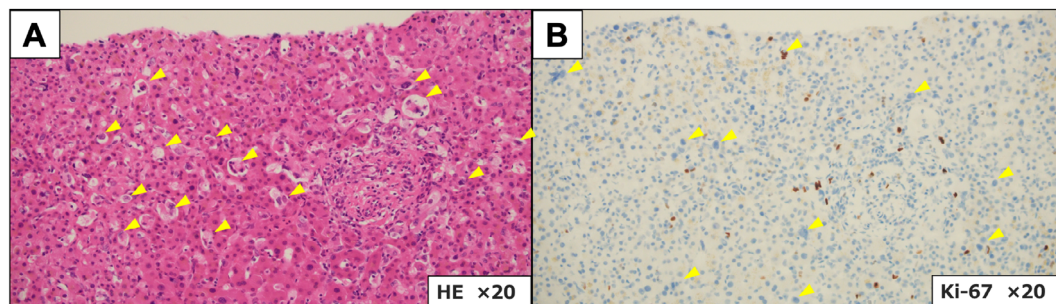


Figure 6. To detect the Ki-67 labeling index (Ki-67 LI) of EHE cells, the area that contains as many tumor cells as possible is selected (A, H&E, $\times 20$) and immunohistochemically stained with anti-Ki-67 (B, $\times 20$). The ratio of positively stained atypical cells to whole atypical cells (B, arrowheads) is calculated to be $<3\%$ as the Ki-67 LI of a metastatic lesion.

クローナルであることが証明されており、EHEは転移性に拡大する可能性が示唆されている。⁴ 本例はPEHEの診断後、診断時にはみられなかった肝病変が出現しており、PEHEが肝転移をきたした可能性を考える。Onishiらの報告によると、診断時点で肺外病変を持つPEHEは35例中22例とされる。⁵ また同報告では死亡例4例中3例は診断時に既に肝転移を有していたが、経過フォロー中に胸膜、骨、皮膚、リンパ節などへの転移を認めた。死亡例1例は診断時に肺外病変はなかったが後に胸膜浸潤を合併した。診断時点で多臓器に病変が見つかる症例は多い一方で、転移についての報告は少ない。長期経過観察中に転移が生じた本例は貴重な症例と考える。

肺病変と肝の病変の組織では、Ki-67標識率は約2.5~3%と大きな差はないとみられるが、肺では腫瘍が細胞質内小腺腔を形成しているのに対し、肝内病変ではそれが認められず、周囲の類洞内皮ないし血管内皮に隣接し形態を模倣していると考えられた。すなわち、腫瘍細胞は転移巣では周囲にある既存の内皮細胞の配列に混在するとみられ、今後さらなる転移を起こす危険性が肺の原発巣より増大していると思われる。

PEHEに対しては有効な治療法は報告されていない。単発例など切除可能な例は外科的切除が行われるが、多くは両肺に多発するため根治手術は困難である。進行は緩徐なことが多く、多発結節の例では経過観察されるこ

Table 2. Various Treatments for PEHE Known to Achieve SD and PR

Regimen	SD	PR	SD + PR
Anticancer			
CBDCA + Paclitaxel ^{8,9}	1		1
CBDCA + Paclitaxel + Endostatin ⁸	1		1
CDDP + Vinorelbine ¹⁰	1		1
CBDCA + Etoposide ¹¹		1	1
Molecular target			
BEV ¹²	1		1
Apatinib ¹³		1	1
Pazopanib ⁹	1		1
Anticancer + Molecular target			
CBDCA + Paclitaxel + BEV ^{8, 12, 14, 15}	1	3	4
CBDCA + PEM + BEV ⁶		1	1
Doxorubicin + Apatinib + Cyclophosphamide ¹⁶	1		1
Total	7	6	13

*Molecular-targeted drugs may be effective.

とが多い。手術不能例では化学療法、ホルモン療法、放射線治療、ステロイドなどが試みられている。PEHEに対する化学療法についてSDまたは部分奏効（partial response：PR）が得られた報告は複数あった（Table 2）。様々な化学療法でSDまたはPRが得られているが、近年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、BEVやアパチニブ、パゾパニブといった抗VEGF抗体やVEGF-TKIによる有効例の報告がみられる。本例は治療選択にあたりBEV併用の治療薬でSD、PRが得られた報告を散見したことからBEV併用のレジメンを検討した。また胸膜病変を伴うPEHEに対してPEM併用レジメンでPRを得られた報告があり、⁶本例もCBDCA+PEM+BEVによる化学療法を選択した。6コース施行、その後PEM+BEV維持療法を6コース施行し、12ヶ月経過した時点でSDを維持していた。

近年、EHEの約90%の症例でWWTR1-CAMTA1融合遺伝子が陽性と報告され、YAP1-TFE3融合遺伝子の関与も報告されている。⁷本例はWWTR1-CAMTA1融合遺伝子とYAP1-TFE3融合遺伝子の検索は検体の腫瘍細胞割合の条件が整わなかったため行わず、リキッドバイオプシーと呼ばれる末梢血を用いたがんゲノムプロファイリング検査（FoundationOne[®] Liquid CDxがんゲノムプロファイル）を行った。結果としてGNAS R201C (0.14%)、IDH2 R140Q (0.17%)を認めたが、PEHEとの関連は不明であった。VEGFや血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）についての変異は検出されなかった。肝生検検

体や肺部分切除検体で仮に十分な腫瘍細胞割合と量が得られ、がんゲノムプロファイリング検査を実施できた場合には、VEGFやVEGFRといった遺伝子変異が検出された可能性はある。

OnishiらはPEHE患者をCT画像所見から(i)全ての小結節の最大径が15mm未満の多発小結節群(25名, 71.4%)、(ii)最大径が15mm以上の結節を伴う多発小結節群(8名, 22.9%)、(iii)単一病変群(2名, 5.7%)の3群に分けてレトロスペクティブに評価を行っているが、(i)群については病態が安定していることが示唆されている。⁵(i)群では追跡期間中央値63ヶ月(2~175ヶ月)で、SDまたは病変の消失した生存例が22例、進行(progressive disease：PD)となった死亡例が3例であり、生存22例中20例は未治療であった。死亡した3例はベースラインとなるCT撮影後の14~175ヶ月間に死亡しており、胸膜、骨、皮膚、リンパ節の転移や転移巣の増大、転移数の増大がみられた。3例とも診断時には既に肝内にEHEの病変が指摘されていた。本例は(i)群に該当し、ベースラインとなるCT撮影後から未治療のまま約8年間(96ヶ月)経過した。結節のわずかな増大と肺野の新規小結節影を認めたが病勢は緩徐であり、(i)群の経過として矛盾しない。一方で、本例の治療後の経過は転移巣の増大や転移数の増大がみられ死亡した(i)群の3例とは異なる。PEHE自体の進行が緩徐なため、治療効果判定にはさらに時間をかけて経過を追う必要がある。

結 語

PEHEは長期の経過観察中に転移が出現する可能性が

あり注意が必要である。またPEHEに対してはCBDCA, PEM, BEVによる化学療法が有効である可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：伊藤以知郎 [日当・講演料] エスアールエル・静岡がんセンター共同検査機構株式会社

REFERENCES

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Clin Pathol*. 1975;78:6a-7a.
2. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50:970-981.
3. 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.
4. 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.
5. Onishi Y, Kusumoto M, Goto Y, Kaku S, Motoi N. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung: CT findings and clinical course of 35 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50:1195-1200.
6. Kanemura S, Kuribayashi K, Moriya Y, Shimizu S, Tsujimura T, Nakano T. Pemetrexed for epithelioid haemangioendothelioma of the pleura. *Respirol Case Rep*. 2016;4:e00191.
7. Shibuya R, Matsuyama A, Shiba E, Harada H, Yabuki K, Hisaoka M. CAMTA1 is a useful immunohistochemical marker for diagnosing epithelioid haemangioendothelioma. *Histopathology*. 2015;67:827-835.
8. Ye B, Li W, Feng J, Shi JX, Chen Y, Han BH. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy: Report of three cases and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;5:1491-1496.
9. 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.
10. Anevlaivis S, Karpathiou G, Ntoliou P, Froudarakis ME. Two years progression-free survival under vinorelbine metronomic therapy of a patient with metastatic epithelioid hemangioendothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;92.
11. Pálföldi R, Radács M, Csada E, Molnár Z, Pintér S, Tiszlavicz L, et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma studies in vitro and in vivo: new diagnostic and treatment methods. *In Vivo*. 2013;27:221-225.
12. Belmont L, Zemoura L, Couderc LJ. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab. *J Thorac Oncol*. 2008;3:557-558.
13. Zheng Z, Wang H, Jiang H, Chen E, Zhang J, Xie X. Apatinib for the treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report and literature review. *Medicine*. 2017;96:e8507.
14. 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.
15. Mizota A, Shitara K, Fukui T. Bevacizumab chemotherapy for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with severe dyspnea. *Thorac Oncol*. 2011;6:651-652.
16. Zhang XQ, Chen H, Song S, Qin Y, Cai LM, Zhang F. Effective combined therapy for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8:2009-2015.