

CASE REPORT

肺類上皮血管内皮腫の2例

石井 奏¹・松本 勲¹・高田宗尚¹・
田村昌也¹・斉藤大輔¹・竹村博文¹

Two Cases of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

So Ishii¹; Isao Matsumoto¹; Munehisa Takata¹;
Masaya Tamura¹; Daisuke Saito¹; Hirofumi Takemura¹

¹Department of Thoracic, Cardiovascular and General Surgery, Kanazawa University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Epithelioid hemangioendothelioma is an extremely rare non-epithelial tumor originating from the vascular endothelial cells that arises in organs such as the lungs and liver. We report two cases of epithelioid hemangioendothelioma in which it was difficult to make a preoperative diagnosis. **Case 1.** A 67-year-old male patient was found to have an abnormal shadow on a chest X-ray during a health-checkup, was referred to our department. Chest computed tomography (CT) showed a nodule of 1.5 cm in diameter at segment 1 + 2 of the left lung. The patient underwent left upper lobectomy and partial resection of segment 6 of the left lung with ND2a-1 lymph node dissection for suspected left lung cancer. The frozen section diagnosis was papillary adenocarcinoma. Following a postoperative pathological examination, the patient was diagnosed with epithelioid hemangioendothelioma. **Case 2.** A 64-year-old woman presented with coughing symptoms. A chest X-ray and CT showed multiple nodules, and the patient was referred to our department for diagnostic purposes. Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) also showed multiple hepatic nodules. The patient underwent partial resection of the right middle and lower lobe of the lung to allow for the definite diagnosis of the abnormal shadow. Epithelioid hemangioendothelioma was diagnosed based on the pathological findings. **Conclusions.** We encountered two cases of epithelioid hemangioendothelioma in which it was difficult to make a preoperative diagnosis. A surgical biopsy and immunohistochemistry are useful for making a definitive diagnosis in cases of epithelioid hemangioendothelioma.

(JLCC. 2016;56:1028-1033)

KEY WORDS — Epithelioid hemangioendothelioma, Malignant lung tumor

Corresponding author: Isao Matsumoto.

Received May 20, 2016; accepted August 7, 2016.

要旨 — **背景.** 類上皮血管内皮腫は血管内皮由来の非上皮性腫瘍で、肺や肝などに発生する極めて稀な腫瘍である。術前診断が困難であった肺類上皮血管内皮腫の2例を経験したので、報告する。**症例 1.** 67歳、男性。検診の胸部 X 線写真にて胸部異常陰影を指摘された。胸部 CT 検査では左 S¹⁺²を中心に S⁶にまたがる 1.5 cm 大の結節を認めた。左肺癌を疑い、左肺上葉切除および S⁶部分切除を施行した。術中迅速診断では腺癌で、ND2a-1を施行した。術後病理診断は、CD31, CD34 陽性であり、類上皮血管内皮腫と診断。術後 12 年で再発なく経過観察中である。**症例 2.** 64歳、女性。咳嗽を認め前医受診。

胸部 X 線写真および胸部 CT にて多発肺結節を認め、当科に紹介された。腹部 MRI では肝臓にも多発結節を認めた。悪性疾患の原発巣と考えられる病変は同定し得ず、診断目的に右肺部分切除を行った。病理診断で、CD31, CD34, factor VIII 陽性であり、類上皮血管内皮腫と診断。術後 1 年半で、経過観察中であるが増悪はない。**結論.** 肺類上皮血管内皮腫の2例を経験した。術前診断が困難で、確定診断には外科的生検、免疫組織学的診断が有用である。

索引用語 — 類上皮血管内皮腫, 肺悪性腫瘍

¹金沢大学先進総合外科.
論文責任者: 松本 勲.

受付日: 2016年5月20日, 採択日: 2016年8月7日.

はじめに

肺の類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: 以下 PEH) は, 1975 年に Dail と Liebow により初めて 20 例のまとまった形で報告された, 血管内皮由来の非上皮性腫瘍であり, 軟部組織, 肺, 肝などに発生する極めて稀な腫瘍である.^{1,2} 今回, 術前診断が困難であった PEH の 2 例を経験したので報告する.

症 例

症例 1: 67 歳, 男性.

主訴: 胸部異常陰影, 自覚症状なし.

既往歴: 40 歳時, 十二指腸潰瘍. 42 歳時, 大腿骨骨折. 54 歳時, 喘息.

家族歴: 特記事項なし.

喫煙歴: 20 本/日×35 年間.

現病歴: 検診の胸部 X 線写真にて左上肺野に異常陰影を指摘され, 当科紹介となった.

血中腫瘍マーカー: CEA <2.0 ng/ml, CYFRA 2.4 ng/ml と, いずれも正常範囲内であった.

胸部単純 X 線写真: 左上肺野に径 1.3 cm の不整形結



Figure 1. Chest computed tomography showed a solitary nodule (1.5×1.3 cm) in S¹⁺² of the left lung.

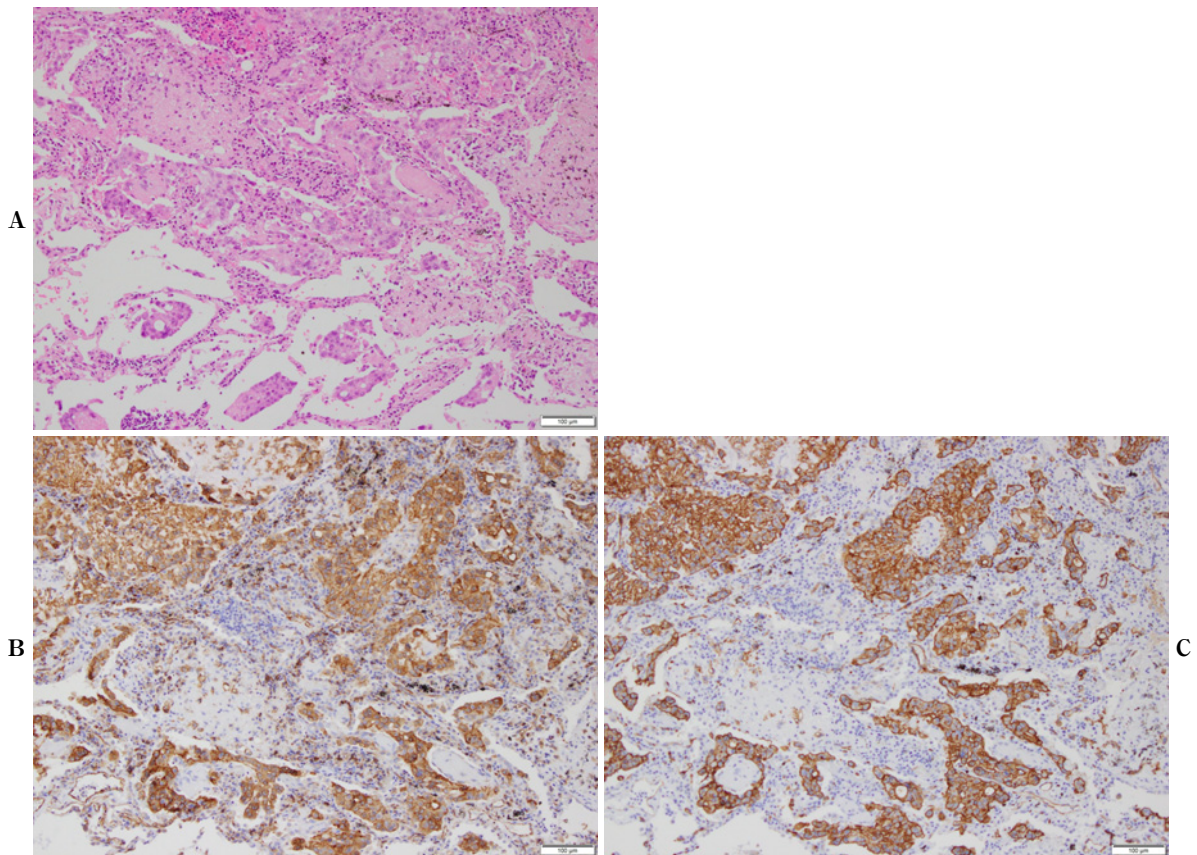


Figure 2. (A) The tumor cells showed intranuclear inclusion or cytoplasmic vacuoles. Histologically, the center of the nodule is occupied by a hyalinized matrix. Immunohistochemical staining showed that the tumor cells were positive for endothelial makers, CD31 (B) and CD34 (C).

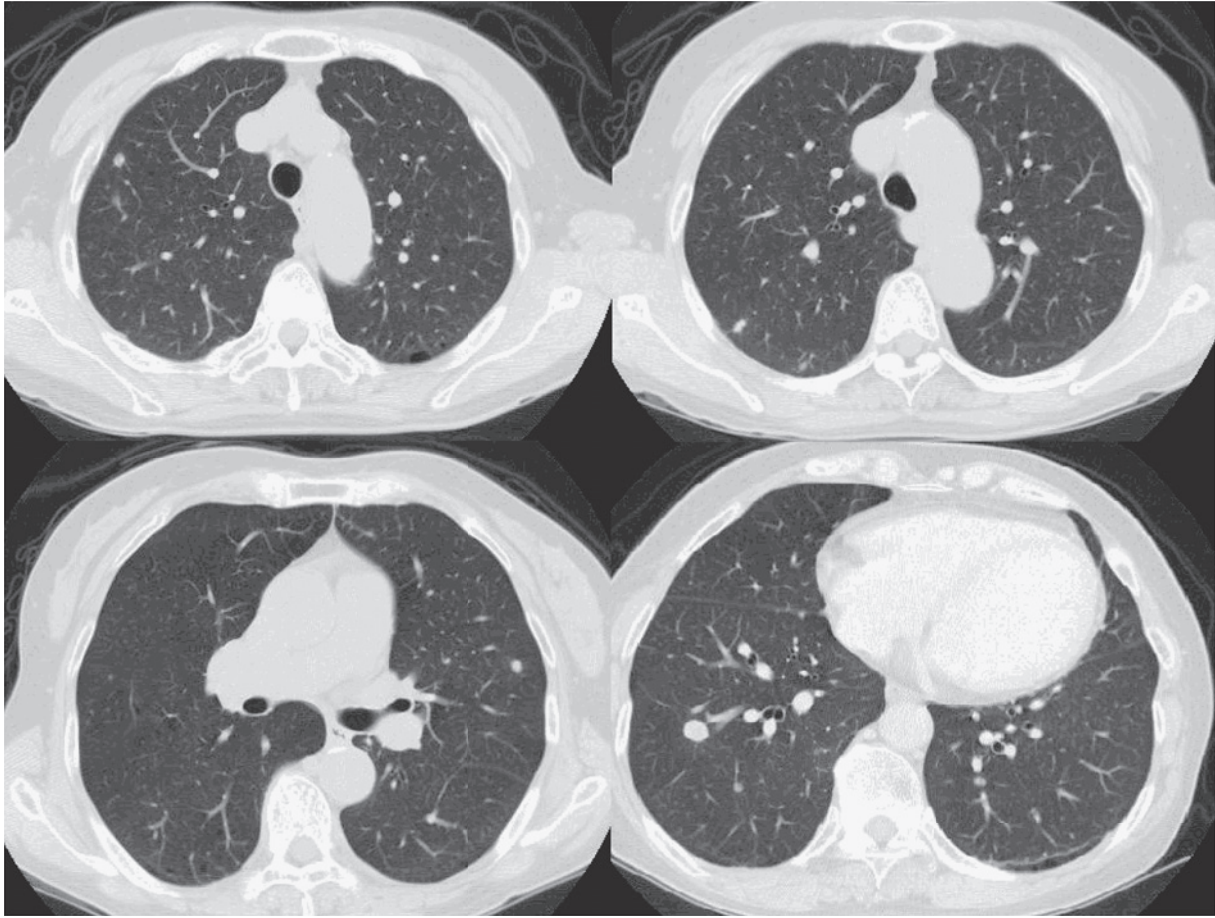


Figure 3. Chest computed tomography showed bilateral multiple pulmonary nodules.

節影を認めた。

胸部 CT：左肺 S¹⁺²に径が 1.5×1.3 cm で spiculation を伴い、周囲にすりガラス様陰影を伴う不整形結節を認めた。葉間胸膜の肥厚を伴い、下葉 S⁶への浸潤が疑われた (Figure 1)。肺門縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

頭部 MRI：脳転移を認めなかった。

骨 scan：骨転移を認めなかった。

以上から臨床病期 T2aN0M0、IB 期の肺癌を疑い手術を施行した。

手術所見：胸部側方に 8 cm の皮切をおき、第 4 肋間開胸を行い、胸腔鏡補助下に手術を行った。肉眼所見で悪性腫瘍と考えられ、左肺上葉切除、S⁶部分切除術を行った。術中迅速診断にて乳頭状腺癌と診断され、2a-1 群リンパ節郭清を追加した。

病理所見：腫瘍は 1.1×1.0×1.5 cm 大で、境界は明瞭で白色調であった。腫瘍は葉間胸膜をこえ S¹⁺²から S⁶に浸潤していた。組織学的には、腫瘍中心部では硝子様の線維化あるいは粘液様の間質を伴い、丸い類上皮細胞が孤立性に硬化性に増殖していた。辺縁では好酸性の細

胞質を有する腫瘍細胞が硝子様の線維組織あるいは fibrin 様滲出物を伴って肺胞腔内にシート状に増殖していた。腫瘍細胞には、細胞質内や核内に多数の空胞がみられた (Figure 2A)。CD31、CD34 陽性で、AE1/AE3、CAM5.2 陰性であった (Figure 2B、2C)。脈管侵襲は明らかでなかった。

以上より PEH と診断された。

術後経過：合併症なく術後 12 日で退院した。術後 12 年で、再発兆候なく経過観察中である。

症例 2：64 歳、女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：58 歳時、虚血性腸炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10 本/日×30 年間。

現病歴：咳嗽を認め前医を受診したところ、胸部 X 線写真および胸部 CT にて多発肺結節を認め、診断目的に当科紹介となった。

血中腫瘍マーカー：CEA 4.5 ng/ml、SCC 0.7 ng/ml、CYFRA 1.5 ng/ml、ProGRP 68.7 pg/ml、AFP 3 ng/ml、

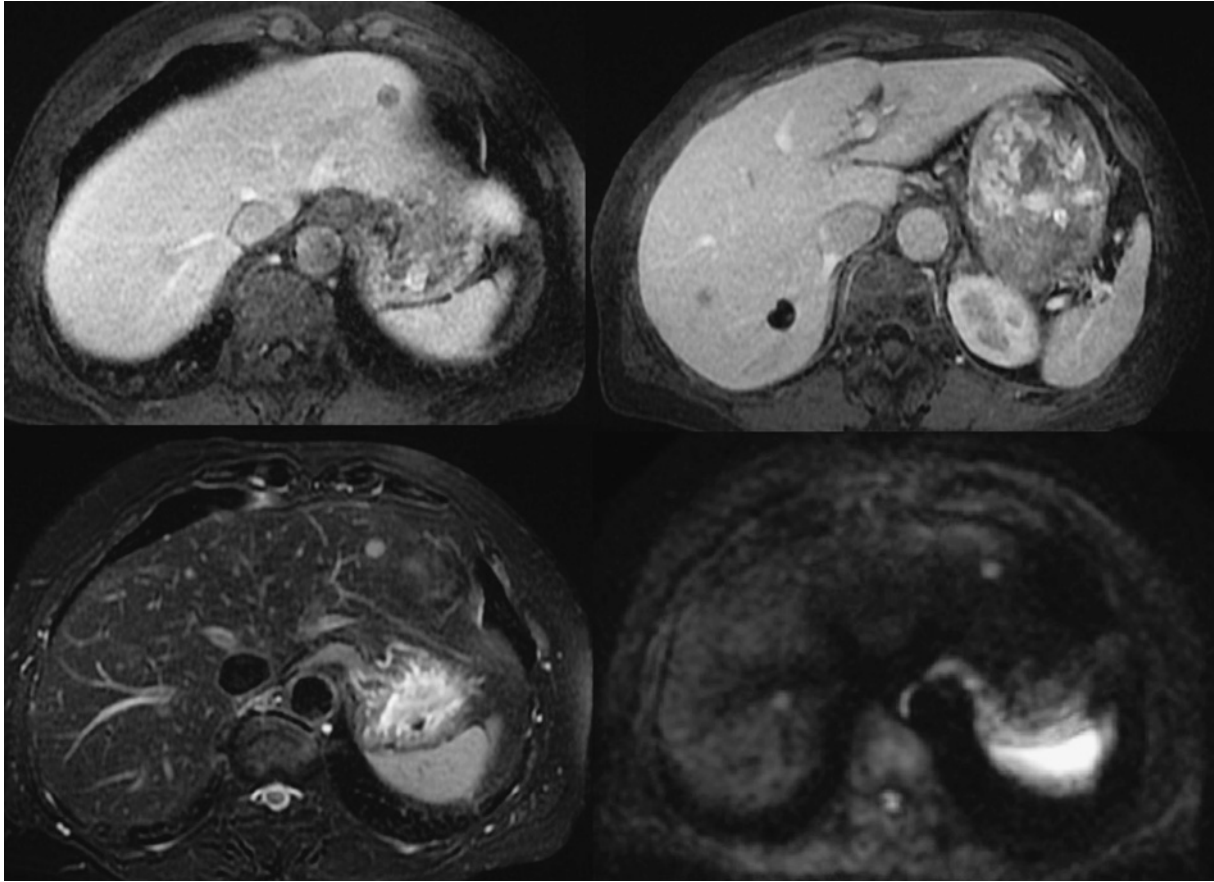


Figure 4. Magnetic resonance imaging showed multiple nodules in S3, S7, and S8 of the liver.

PIVKA II 25 mAU/ml, CA19-9 <1 U/ml で、いずれも正常範囲内であった。

胸部単純 X 線写真：両肺野全体に多発する小結節を認めた。

胸部 CT：両側肺に多発する大小様々な結節影を認めた。腫瘍径は 0.3 cm から最大 1.0 cm で、比較的境界明瞭な円形結節を呈していた (Figure 3)。肺門、縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

腹部 MRI：肝臓 S3, S7, S8 に多発結節を認めた。T2 強調画像で淡い高信号を、拡散強調画像で高信号を呈した。ダイナミックでの増強効果は不明瞭で、肝細胞相で低信号を呈した (Figure 4)。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)：多発する肺結節に standardized uptake value (SUV) max early=1.0~2.8, delay=0.9~3.0 の FDG 集積を認めた。また、肝左葉にも SUV max early=4.3, delay=5.8 の FDG 集積を認めた。

以上より原発不明癌の多発肺転移と多発肝転移を疑い、診断目的に 3 ポートの完全胸腔鏡下右肺部分切除術を施行した。

手術所見：肺には臓側胸膜直下に多数の結節があった。中葉と下葉の胸膜直下に結節が数個集簇しており、2 カ所の部分切除を施行した。

病理所見：組織学的には、硝子様または粘液腫状の間質を背景に、核小体、核内封入体、大小不同、多核化を示す細胞が分布していた。大きい結節では辺縁部で細胞密度が高く、中心部は疎であった (Figure 5A)。Elastica van Gieson 染色での観察では結節部の肺胞構築は概ね保たれており、辺縁では肺胞内を小ポリープ状に腫瘍細胞が進展していた。Congo red 染色は陰性で、アミロイド沈着はみられなかった。免疫染色の結果、腫瘍細胞は CD34, CD31, vimentin, factor VIII が陽性で (Figure 5B, 5C, 5D), α SMA, S-100, AE1/AE3, EMA, CK7, CK20, CAM5.2, CK5/6, TTF-1, p63, D2-40 は陰性であった。Ki-67 index は 7% 程度であった。

以上より PEH と診断された。

術後経過：合併症なく術後 7 日で退院した。術後 1 年半で病変の増悪はなく経過観察中である。

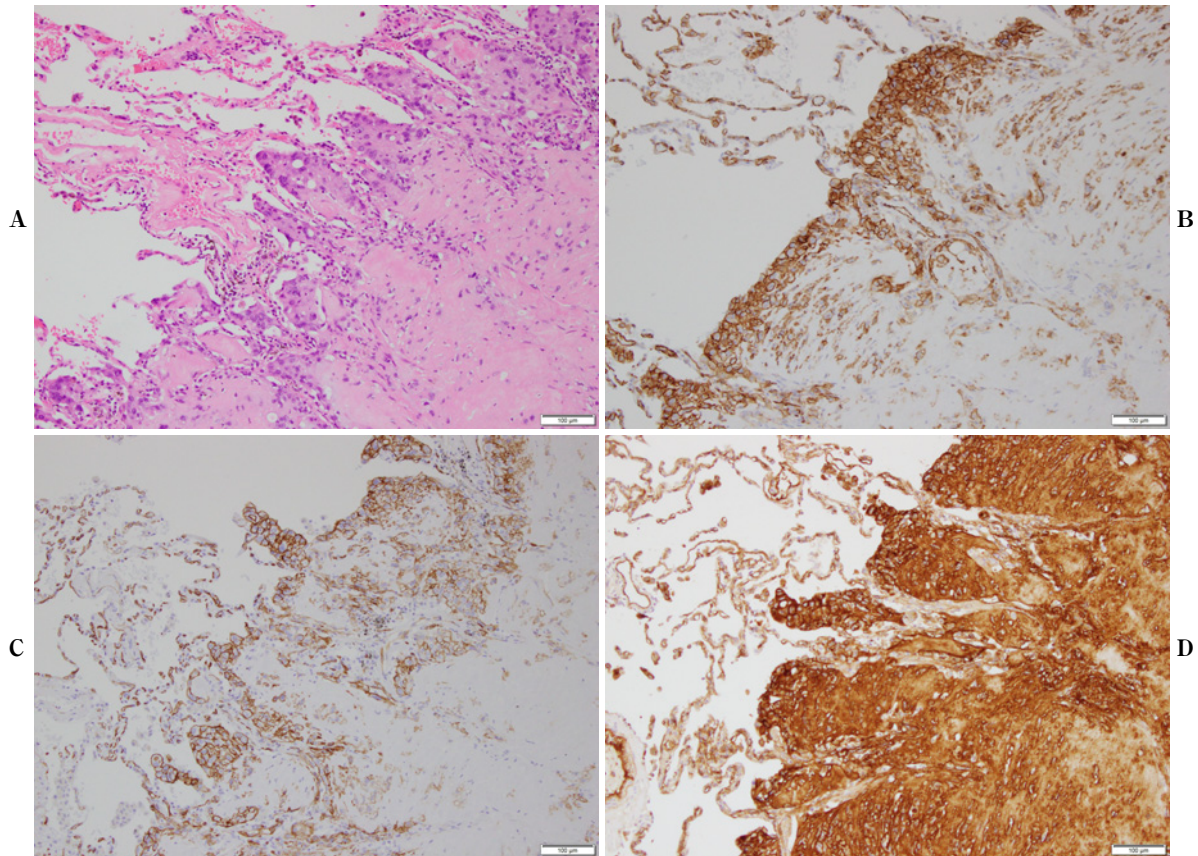


Figure 5. (A) The microscopic findings revealed that the tumor was composed of two components. Histologically, the cellularity increases gradually from the center of the nodule to the periphery. Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for endothelial markers, CD31 (B), CD34 (C), and factor VIII (D).

考 察

術前に診断困難であった PEH の 2 例を経験した。PEH の年齢分布は 15~74 歳で、平均年齢 41.2 歳と、比較的若年女性に多い。³ 様々な臓器に同時多発的に発生することが多く、肺と肝臓に多く発生する。² 自覚症状は少なく、検診などで発見されることが多い。

画像的には境界明瞭で径 2 cm 以下の多発性結節影を呈することが多く、稀に単発性の結節影として発見されることもある。一方で結節同士の癒合や索状構造で連絡して数珠状を呈することもある。⁴ 今回我々は 2 例の PEH を経験したが、症例 1 では単発型であり、画像的に胸部 CT では、spiculation があり周囲にすりガラス様陰影を伴っていたため、原発性肺癌との鑑別が困難であった。症例 2 では多発する肺小結節影として発見され、術前の鑑別疾患としては、転移性肺腫瘍、多発性過誤腫、肺サルコイドーシス、肺アミロイドーシスなどが挙げられた。いずれの症例でも術前画像から PEH を想起することは困難であった。

確定診断において、一般に PEH の病変は小径で、気管支血管束に陰影が出現することは少ないことから、経気管支的な生検は報告はあるものの困難であり、外科的肺生検が有用と考えられる。⁵ PEH の病理所見では、腫瘍の中心部では硝子化基質が主体であり、辺縁部では腫瘍細胞が肺泡充填性に胞巣状を呈して増殖する像が特徴である。⁶ 免疫組織学的な特徴は、血管内皮マーカーの factor VIII 関連抗原および CD31, CD34 に陽性であることが挙げられる。⁶ 今回の 2 例とも CD31, CD34 が陽性であり病理学的に PEH と合致した。症例 2 は factor VIII 関連抗原も陽性であり、PEH と確定した。

治療に関しては、有効な治療法は報告されておらず、単発型では切除、多発型では無症状であれば経過観察、有症状であれば対症療法が行われている。⁷ 手術不能例では、Mitomycin C, 5-fluorouracil, Pazopanib, Cyclophosphamide, Carboplatin, Paclitaxel などの化学療法や抗エストロゲン剤などのホルモン療法などが行われているが、効果はあまり期待できない。^{8,9} 今回経験した症例 1 は診断と治療のため完全切除を行っており、術後 12 年で

経過観察中であるが再発はない。症例2は診断目的に生検は行ったものの、病変が小さく、症状もなかったため経過観察としたが、今後も嚴重に経過をみる必要がある。増悪の兆候があれば化学療法やホルモン療法を考慮せざるを得ない。

予後は症例により大きな差があり、20年以上生存した報告例もあるが、約40%は5年以内に死亡している。¹⁰ 予後不良例として胸水を伴う症例、組織学的に fibrinous pleuritic lesion with extrapleural proliferation of tumor (線維素性胸膜炎) や spindle cell を認める症例が挙げられている。¹¹

結語

PEHの2例を経験した。PEHは多彩な画像所見を示すため、術前診断は困難であり、確定診断には外科的生検、免疫組織学的診断が有用である。不完全切除の場合には有効な治療法がなく、臨床症状を踏まえ、慎重に経過観察していく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理学的所見について、詳細に御検討、御教授くださいました、当院病理科池田博子先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
2. Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer.* 1994;73:610-615.
3. 岩嶋大介, 小林 淳, 八木 健, 匂坂伸也, 菅沼秀基, 高嶋義光. 住民検診で発見された Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma の1例. *日呼吸会誌.* 2005;43:595-599.
4. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol.* 1986;3:259-287.
5. Sakata KK, Gotway MB, Smith ML, Parish JM, Agrwal N, Karlin NJ, et al. Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Diagnosed With Endobronchial Biopsies: A Case Report and Literature Review. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016;23:168-173.
6. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2000. Hemoptysis in a 20-years-old man with multiple pulmonary nodules. *N Engl J Med.* 2000;342:572-578.
7. Pinet C, Magnan A, Garbe L, Payan MJ, Vervloet D. Aggressive form of epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J.* 1999; 14:237-238.
8. 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. doi: 10.1186/s12885-015-1395-6
9. Kim YH, Mishima M, Miyagawa-Hayashino A. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with bevacizumab. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1107-1108. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e2bc5d
10. 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.
11. 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.