



肝動脈, 門脈, 肝静脈に浸潤し門脈圧亢進症と肝不全を呈した肝原発類上皮血管内皮腫の1剖検例

猪川, 弘嗣
今井, 幸弘
伊東, 恭子
林, 祥剛

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 60(2/3/4):131-135

(Issue Date)

2000-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00042538>



肝動脈, 門脈, 肝静脈に浸潤し門脈圧亢進症と肝不全を呈した 肝原発類上皮血管内皮腫の1剖検例

猪川 弘 嗣, 今井 幸 弘, 伊東 恭 子, 林 祥 剛

神戸大学医学部第1病理学講座
連絡窓口: 伊東 宏 教授
内線番号, 5462
神戸大学医学部第1病理学講座

(平成11年8月6日受付)

要 約

症例は, 48歳女性。30歳時より原因不明の肝機能異常を指摘されており, 41歳時に針生検にて肝線維症と診断されている。多量の腹水が出現し入院した。CT検査にて, 肝左葉および右葉前区域は低吸収域で萎縮しており, 右葉後区域は肥大し, 両側肺には多発性の小結節を認めた。腹腔動脈造影検査では, 左肝動脈および右肝動脈前区域枝の閉塞を認め, 門脈相では拡張した門脈右葉後区域枝のみが造影された。剖検にて, 肝左葉と右葉前区域に多数の癒合した白色結節を認めた。結節の病理組織所見は, 好酸性の豊かな胞体を有する類上皮様の腫瘍細胞が血管腔内に浸潤していた。免疫染色では, 第Ⅷ因子関連抗原, CD34が陽性, EMA, CAM5.2は陰性であった。電顕検査では, Weibel-Palade bodyを認めた。以上の病理所見より, 本症例は長年にわたる緩徐な臨床経過の後に, 肝動脈, 門脈, 肝静脈に浸潤し門脈圧亢進症および肝不全を呈した肝原発の類上皮血管内皮腫と診断した。

a) 緒言

類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma, 以下 EHE) は, 1982年に Weiss ら¹⁾が初めて報告した血管内皮細胞由来の悪性腫瘍であり, 腫瘍結節の中央に密な線維化を伴う類上皮様の腫瘍細胞を特徴とする。肝臓, 肺, 骨, 軟部組織などから発生するきわめて希な疾患である。緩徐に進行する生物学的悪性度の低い悪性腫瘍であり, 終末期になって初めて臨床症状が現れることが多い。また針生検標本では結節中心部の線維化のために特徴的な腫瘍細胞を採取しにくいこともあり, 生前に確定診断を下すことがしばしば困難である。今回我々は, 十数年の経過の後に, 肝動脈,

門脈, 肝静脈に浸潤したため門脈圧亢進症を呈した肝原発 EHE の1剖検例を経験したので, 文献的検討を加えて報告する。

b) 臨床経過

患者: 48歳, 女性

主訴: 腹部膨満

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 30歳の頃から原因不明の肝機能異常を指摘されていたが, 特に治療はされていなかった。41歳時に, 針生検にて, 肝線維症と診断されている。平成8年9月より腹部膨満が現れ, 10月4日入院した。

入院時現症: 身長158cm, 体重51kg, 腹囲80.2cm。眼瞼結膜に貧血を認めず, 眼球結膜に黄疸を認めなかった。腹部は著しく膨満しており波動を認めた。浮腫や腹壁皮下静脈の拡張は認めなかった。

入院時検査所見: 血液検査にて, ヘモグロビン10.3 g/dl, 白血球3500/mm³, 血小板129000/mm³であり, 軽度の汎血球減少を認めた。生化学検査では, トランスアミナーゼは, GOT18 IU/l, GPT26 IU/lと, 正常範囲内であった。胆道系酵素は, γ GTP 106 IU/lと, 上昇を認めた。肝炎ウイルス抗原, 抗体および抗核抗体, 抗ミトコンドリア抗体は全て陰性であった。腫瘍マーカーは, CEA, AFP, PIVKA-II, CA19-9の全てが正常範囲内であった。

入院後経過: 利尿剤の経静脈投与にて腹水の治療を行いながら以下の画像検査を施行した。

胸腹部CT検査所見: 肝左葉および右葉前区域の萎縮と右葉後区域の肥大, および脾腫を認めた。萎縮した肝左葉と右葉前区域は低吸収域で, 造影剤で増強されなかった (Figure 1)。また両側肺野の末梢部に多数の小結節性病変を認めた (Figure 2)。

キーワード: 類上皮血管内皮腫, IVBAT, 肝, 剖検例

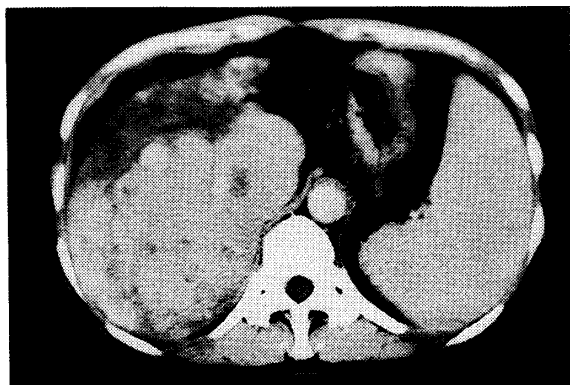


Figure 1.

Abdominal CT demonstrated the atrophy of the left lobe and of anterior segment of the right lobe of the liver without enhancement effect. Multiple low density nodules with clear boundary were seen in the right lobe of the liver

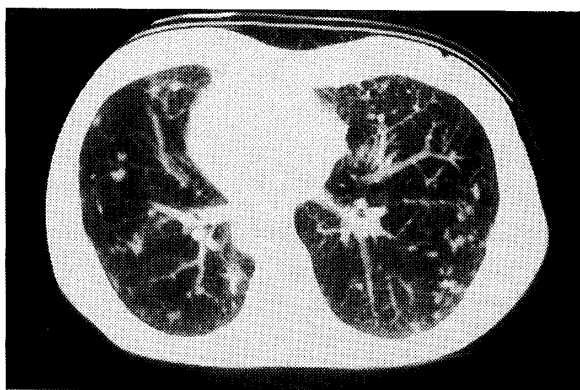


Figure 2.

Pulmonary CT showed multiple nodules in the both lungs same as those in the liver.

腹部MRI 検査所見：肝左葉と右葉前区域は、T1強調画像では低信号を、T2強調画像では高信号をしめた。

腹腔動脈造影検査所見：左肝動脈および右肝動脈前区域枝の閉塞を認め、門脈相では拡張した門脈右葉後区域枝のみが造影された。

上部消化管内視鏡検査所見：著明な食道動脈瘤を認めた。

平成9年6月5日、肝静脈の狭窄に対して経皮経管血管形成術を施行した。右肝静脈にのみカテーテルの挿入が可能でありバルーンによる拡張術を行ったが、十分な拡張は得られなかった。この時おこなった右肝静脈造影では、肝静脈流出路の狭窄と発達した側副血管の形成が認められた。

一時消失していた腹水が再び出現するとともに、肝不全、腎不全が進行し平成9年6月7日死亡した。

c) 病理所見

死亡後2時間8分にて病理解剖を施行した。

肉眼所見：肝臓は、左葉の萎縮と右葉後区域の肥大により球状に変形していた。断面では、左葉と右葉前区域は、肝門部まで瘢痕を伴う多数の白色結節が癒合しており、正常な血管構造は認められなかった。右葉後区域には著明な鬱血と、散在性の白色小結節を認めた。右肝静脈流出路は、白色結節による圧迫で狭窄するとともに静脈壁自体も肥厚していた。両側肺には、末梢部に多数の米粒大の白色結節を認め、一部の結節では中心部に石灰化を認めた。門脈圧亢進の所見としては、著明な脾腫(395g)と食道静脈瘤および、1200mlの淡黄色透明の腹水を認めた。

組織学的所見：肝臓の白色結節部は、好酸性の豊かな胞体を有する類上皮様の腫瘍細胞の浸潤であった。腫瘍細胞は血管親和性が強く、類洞や血管腔内を這うように浸潤していた(Figure 3)。肝臓には明らかな石灰化は認められなかった。肥厚した右肝静脈壁内にも腫瘍細胞が浸潤していた。肝臓の非結節部分では、著しい鬱血と肝細胞の萎縮および壊死が認められた。肺の白色結節も同様の組織像であった。肺は、肝臓と比べ腫瘍結節が明らかに小さいため、同時多発例ではなく血行性移転であると考えられた。肺の結節中心部は凝固壊死に陥り、一部では石灰化を起こしていた。リンパ行性移転は、気管周囲リンパ節および脾臓周囲リンパ節に認められた。

免疫組織化学的所見：腫瘍細胞は第Ⅷ因子関連抗原、CD34(Figure 4)、UEA-1、及びビメンチンが陽性であり、CAM5.2、EMA、S-100、HHF35、およびLCAは陰性であった。

電子顕微鏡検査所見：腫瘍細胞の細胞質内には、血管内皮由来であることを示すWeibel-Palade bodyを認めた。

以上の病理所見より肝原発EHEの肺およびリンパ節転移症例と診断した。

d) 考察

EHEは、肺に発生した血管親和性の強い腫瘍として、1975年にintravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT)の名称で報告され²⁾、1982年にWeissら¹⁾によって、実質臓器のみならず軟部組織からも発生する血管内皮細胞由来の腫瘍としての性格が明らかにされ、epithelioid hemangioendotheliomaの名称で呼ばれるようになった。成人女性に多く発症し³⁾、経口避妊薬服用⁴⁾や塩化ポリビニールを扱う職業歴⁵⁾との関係が疑われているが、因果関係は未だに不明である。田中ら⁶⁾は、本邦の肝原発EHEの43症例を検索し検討している。その後に報告された本邦の肝原発症例は、Medlineおよび医学中央雑誌で検索し

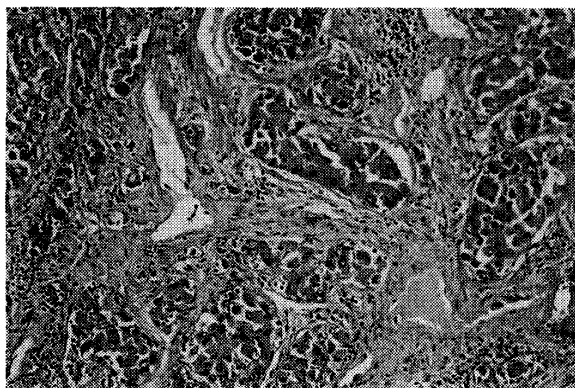


Figure 3.

Tumor cells exhibited epithelioid shape, having abundant eosinophilic cytoplasm and large nuclei and nucleoli. They invaded to sinusoids and vessels at the periphery of nodules (HE stain, x200).

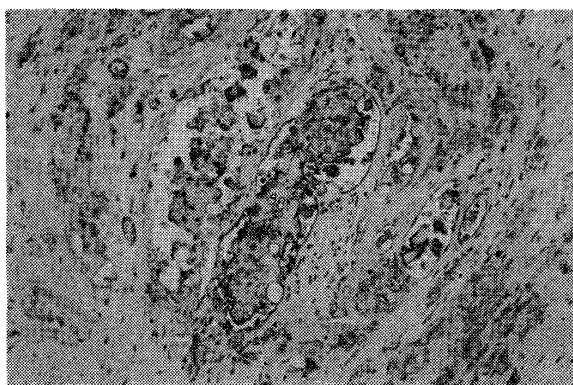


Figure 4.

Immunohistochemical staining showed positive reaction against CD34 (x200). These epithelioid tumor cells were confirmed to be originated in endothelial cells.

うる限り7例のみであり、自験例は本邦51例目となる。男女比は22:29で女性に多く、診断された年齢は18歳から74歳にわたっていた。生検にて診断された症例は39例で、15例が開腹生検または腫瘍切除、5例が腹腔鏡下生検、11例がエコー下針生検、1例は針生検と肺病変の開胸生検、1例が肺病変の開胸生検であった。11例は剖検にて初めて確定診断されていた。多中心発生がEHEの特徴の一つとされており⁷⁾、肝病変も両葉に多発することが多く単発症例は7例のみであった。他臓器病変としては、肺が最も多く14例に認められた。

画像診断では、CT画像では低吸収域に、MRI画像ではT1強調画像で低信号域にT2強調画像で高信号域に描出されることが多い⁸⁾が、いずれも非特異的所見であり、確定診断のためには病理組織診断が不可欠である。病理像は、肉眼的には硬い白色結節であり、

中央部の線維性瘢痕のため不正形に収縮し、しばしば中央に石灰化を伴う。組織学的には、結節は層構造をとっている。辺縁部では、好酸性の豊富な胞体を有する類上皮様の腫瘍細胞が類洞に浸潤しており、この部位より生検標本が採取された場合には生前診断が成されやすい。中央部は、密な線維組織の間質と胞体に空隙を有する樹状細胞がまばらに存在している。この部位からの生検では、特徴的な腫瘍細胞が非常にまばらであるため、肝線維症と診断される可能性が大きい。したがって、全身状態が許す限り、針生検よりは開腹または腹腔鏡下生検が望ましい。免疫染色で、血管内皮細胞由来であることを示す第Ⅷ因子関連抗原や、電子顕微鏡で、第Ⅷ因子の産生に関与していると考えられているWeibel-Palade body⁹⁾を認めれば診断はより確かになる。免疫染色では、第Ⅷ因子関連抗原よりもCD34の方が有用であったとの報告¹⁰⁾もある。

治療方法は、EHEが非常に希な疾患で、症例ごとに長期予後が異なることもあり、未だ確立されていない。単発症例では確定診断を兼ねた完全切除が可能である。初期単発症例に対して経皮的エタノール注入療法をおこない腫瘍の縮小を認めたとの報告¹¹⁾もある。多くの症例は、無症状または軽度の肝機能異常の状態を経て経過し、自覚症状が現れた時期には根治術が不可能なことが多い。このような症例に対しては、肝動注化学療法が有効であったとの報告^{12) 13) 14)}やインターロイキン2の全身投与により腫瘍の縮小を認めたとの報告^{12) 15) 16)}もみられる。また欧米では肝移植の適応にもなっている^{4) 17)}。

自験例は、肝左葉に発生し十数年にわたって非常に緩徐に進行していたEHEが、何らかの理由で生物学的悪性度を増し、門脈左枝、右葉前区域枝と左、中肝静脈に浸潤し、これらの完全閉塞をきたした症例である。唯一の還流静脈となっていた右肝静脈も、腫瘍結節による圧迫と静脈壁内への腫瘍細胞の浸潤により狭窄し、その結果、著しい門脈圧亢進症を呈するに至った。肝左葉および右葉前区域は、門脈と肝動脈の両方が完全閉塞しており、腫瘍結節が著しい萎縮を示していたのはこのためであろう。一方、右葉後区域は門脈血流のほとんどを受け入れているにもかかわらず、肝静脈の狭窄により静脈還流が著しく低下したため、著明な鬱血肥大を生じたと考えられた。

EHEの長期予後を決定的な因子が何であるのか、未だ解明されていない。腫瘍細胞の組織学的異型度と、生物学的悪性度は相関するという考え⁶⁾がある一方では、異型度が低いにも関わらず予後不良であった症例¹⁸⁾も報告されている。緩徐に経過していたEHEの生物学的悪性度を増悪させる要因が何であるのか、そ

の究明が待たれるところである。

e) 文献

- 1) Weiss, S.W., Enzinger, F.M.: Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 50 : 970-981, 1982.
- 2) Dail, D.H., Liebow, A.A. : Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J. Pathol.* 78 : 6a-7a, 1975.
- 3) Ishak, K.G., Sesterhenn, I.A., Goodman, Z.D., Rabin, L., Stromeyer, F.W.: Epithelioid hemangi oendothelioma of the liver. A clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum. Pathol.* 15 : 839-852, 1984.
- 4) Kelleher, M.B., Iwatsuki, S., Sheahan, D. G. : Epithelioid hemangioendothelioma of liver. Clinicopathological correlation of 10 cases treated by orthotopic liver transplantation. *Am J. Pathol.* 13 : 999-1008, 1989.
- 5) Gelin, M., Van de stadt, J., Rickaert, F. De Prez, C., Levarlet, N., Adler, M., Lambilliotte, J.P. : Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 8 : 99-106, 1989.
- 6) 田中祥介, 谷昌尚, 堀越洋一, 田村潤, 斉藤幸夫, 八幡和彦, 上村志伸, 小堀鷗一郎, 新野史, 斉藤澄 : 腹膜播種を来した肝原発の類上皮性血管内皮腫の1例—本邦報告例の検討を加えて—. *日消病会誌*, 94 : 492-497, 1997.
- 7) Mentzel, T., Beham, A., Calonje, E., Katenkamp, D., Fletcher, C. : Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues. Clinicopathological and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J. Surg. Pathol.* 21 : 363-374, 1997.
- 8) Van Beers, B., Roche, A., Mathieu, D., Menu, Y., Delos, M., Otte, J.B., Lalonde, L, Pringot, J. : Epithelioid hemangi oendothelioma of the liver. MR and CT findings. *J Comput. Assist. Tomogr.* 16 : 420-424, 1992.
- 9) Weibel, E.R., Palade, G.E. : New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J Cell. Biol.* 23 : 101-112, 1964.
- 10) Demetris, A.J., Minervini, M., Raikow, R.B., Lee, R.G.: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Biological questions based on pattern of recurrence in an allograft and tumor immunophenotype. *Am J . Surg. Pathol.* 21 : 263-270, 1997.
- 11) 城由起彦, 中村宇大, 橋口衛, 野見山賢介, 永松明男, 赤木公博, 藤井一郎, 久岡正典, 橋本洋, 藤島正敏 : 経皮的エタノール注入療法を施行した肝類上皮型血管内皮腫の1例, *日内会誌*, 85 : 933-935, 1996.
- 12) 小森義之, 杉岡篤, 菅谷宏, 蓮見昭武, 青木春夫, 黒田誠, 水上哲秀 : 肝原発の Epithelioid Hemangioendothelioma の1例。 *Therapeutic Research*, 14 : 3964-3968, 1993.
- 13) 伊東和樹, 木田肇, 城戸聡一郎, 皆田睦子, 楠裕明, 山本康, 木田実, 松田昌幸, 小島紘一, 松本美幸, 鈴木春見 : リザーバー動注が功を奏した肝原発 Epithelioid Hemangioendothelioma の1例。 *Therapeutic Research*, 15 : 3508-3514, 1994.
- 14) 力山敏樹, 鈴木正徳, 福原賢治, 坂本宣英, 松野正紀, 村上一宏 : 2度にわたる肝切除が可能であった肝原発類上皮型血管内皮腫の1例。 *肝臓*, 37 : 456-462, 1996.
- 15) Furui, S., Itai, Y., Ohtomo, K., Yamauchi, T., Takenaka, E., Iio, M., Ibukuro, K., Shichijo, Y., Inoue, Y.: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. Report of five cases. *Radiology.* 171 : 63-68, 1989.
- 16) 相沢良夫, 渡辺文時, 藤瀬清隆, 渡辺礼次郎, 家本陽一, 石川智久, 銭谷幹男, 戸田剛太郎 : 腹腔鏡下肝生検にて診断し Interleukin2 (IL2) 治療を試みた epithelioid hemangioendothelioma の1例。 *日消病会誌*, 88 : 2904-2909, 1991.
- 17) Marino, I.R., Todo, S., Tzakis, A.G., Klintmalm, G., Kelleher, M., Iwatsuki, S., Starzl, T.E., Esquivel, C.O. : Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer.* 62 : 2079-2084, 1988.
- 18) 飯原久仁子, 植草正, 松田聡, 青木明恵, 秋間道夫 : 肝, 肺, 頭皮にみられた類上皮血管内皮腫の1例。 *日臨細胞会誌*, 37 : 96-99, 1998.

A case of hepatic epithelioid hemangioendothelioma invading to the hepatic artery, the portal vein, and the hepatic vein resulting in portal hypertension and hepatic failure.

Authors

Hirotsugu Ikawa. Yukihiro Imai, Kyoko Itoh, Yoshitake Hayashi

First Division of Pathology, Kobe University School of Medicine

Abstract

Epithelioid hemangioendothelioma is a rare vascular neoplasm arising in various sites, such as soft tissue, the liver and the lungs. Though it is considered a low grade malignant neoplasm, some cases show progressive growth leading to metastasis and death. We present an autopsy case of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with portal hypertension and hepatic failure. A 48-year-old female was admitted in October 1996 with the manifestation of large amount of ascites. She had a history of liver dysfunction with unknown cause since the age of 30 years. Needle biopsy specimens at the age of 41 years showed fibrosis of the liver. CT scan showed the atrophy of the left lobe and anterior segment of the right lobe of the liver with low density. A postmortem examination macroscopically showed the atrophic left lobe of the liver due to the many white nodules invading to porta hepatis and the hepatic veins. Microscopically the nodules were made of epithelioid shaped tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm invading into sinusoids and vessels. The endothelial origin of the tumor cells was confirmed by the immunohistochemical stain of the Factor VIII and CD34. Ultrastructurally Weibel-Palade body was also revealed. We diagnosed hepatic epithelioid hemangioendothelioma invading to the hepatic artery, the portal vein and the hepatic vein with clinical manifestation of the portal hypertension and hepatic failure after long-term mild course.

key words

epithelioid hemangioendothelioma IVBAT liver