舌に発生した複合型血管内皮腫の1例

堀部 宏茂¹⁾・木下 靖朗¹⁾
森 悟¹⁾・谷口 真一²⁾

A case of composite hemangioendothelioma of the tongue

HORIBE Hiroshi¹⁾・KINOSHITA Yasuo¹⁾
MORI Satoru¹⁾・TANIGUCHI Shinichi²⁾

Abstract: Composite hemangioendothelioma is a rare vascular neoplasm of intermediate malignant potential, characterized by complex admixtures of benign, intermediate, and malignant vascular components. Here we describe a case of composite hemangioendothelioma arising in the tongue. An 81-year-old man presented with a several-day history of a mass in the right edge of the tongue. On presentation, a painless, blue-violet, well-circumscribed tumor mass measuring approximately 10 mm in diameter was found in the right edge of the tongue. Coloration of the mass faded on pressure. There was no swelling or tenderness of the lymph nodes. The mass was surgically excised, including the normal tissue. On histopathological examination, the tumor comprised retiform hemangioendothelioma, epithelioid hemangioendothelioma, and cavernous hemangioma. We diagnosed composite hemangioendothelioma based on the admixture of multiple vascular lesions. There has been no evidence of recurrence or metastasis as of 2 years postoperatively.

Key words: hemangioendothelioma (血管内皮腫), composite hemangioendothelioma (複合型血管内皮腫), tongue (舌)

緒 言

複合型血管内皮腫は組織学的に良性、低悪性、悪性の血管性病変が混在する非常にまれな腫瘍で、血管腫と血管肉腫との中間の悪性度を示す^{1,2)}。今回われわれは、舌に発生した複合型血管内皮腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 81歳, 男性。
初 診: 2015年7月。
主 訴: 右側舌縁部の腫瘍。
既往歴: 胃癌。
家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2015年7月上旬, 右側舌縁部に青紫色の無痛性腫瘍を自覚したため当科を受診した。

現 症:

口腔外所見: 顔貌に特記事項はなく, 所属リンパ節の腫脹および圧痛は認めなかった。

口腔内所見: 右側舌縁部に直径10mm大, 青紫色で圧迫にて退色する境界ほぼ明瞭な類球形の無痛性腫瘍を認めた(写真1)。

臨床検査所見: 特記事項なし。

臨床診断: 血管腫の疑い。

処置および経過: 2015年7月下旬, 静脈内鎮静法を併用した局所麻酔下に, 右側舌腫瘍切除術を施行した。半導体レーザーメスにて, 被覆粘膜とともに腫瘍全周に約5mmの安全域を設定して切除した。創部は開放創とし, テルダーミス[®]を貼付した。術後の治癒経過は良好で, 術後1か月で治癒した。現在術後2年であり, 再発や所属リンパ節転移, 遠隔転移を認めていない。

切除標本所見: 腫瘍の直径は10mmで, 表面は平滑で弾性軟であった(写真2)。

病理組織学的所見: 粘膜下の一部に, 楕円形あるいは短紡錘形の腫瘍細胞が束状で比較的に増生し, 類上皮血管

¹⁾ 市立伊勢総合病院歯科口腔外科
(主任: 木下靖朗部長)

²⁾ 愛知学院大学歯学部顎口腔外科学講座
(主任: 栗田賢一教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ise Municipal General Hospital (Chief: Dr. KINOSHITA Yasuo)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-gakuin University (Chief: Prof. KURITA Kenichi)

受付日: 2016年9月20日

採択日: 2017年9月26日

内皮腫様の像を認めた(写真3A, B)。腫瘍細胞の細胞質は好酸性を示し、核は大小の類円形を呈し、核分裂像が散見されたが強い細胞異型はなく、明らかな悪性像はみられなかった。また、赤血球を容れた細胞質内空胞も認められた。他の部位では網状、分枝状の血管増殖を示し、hobnail様の血管内皮を認める網様血管内皮腫様の像(写真3C)や、一層の内皮細胞で裏打ちされた拡張した血管が増生する海綿状血管腫様の像も認めた(写真3D)。複数の血管性病変が混在してみられることにより、複合型血管内皮腫との病理組織学的診断を得た。周囲との境界は不明瞭であったが、切除断端は正常舌筋組織であり腫瘍細胞は陰性であった。

免疫組織化学的所見：血管内皮マーカーであるFactor VIII, CD31, CD34はいずれも腫瘍細胞の細胞質に陽性を示した(写真4A～C)。間葉系細胞マーカーであるvimentinは、腫瘍細胞の細胞質および間質に陽性を示した(写真4D)。神経系マーカーであるS-100 protein, リンパ管内皮細胞マーカーであるD2-40は陰性であった。

考 察

複合型血管内皮腫は、2000年にNaylerら¹⁾によって初めて報告され、これまで全領域で海外、本邦合わせて38例しか報告されておらず非常にまれである^{1, 3-25)}。自験例を加えた39例についてみると、発生年齢は8歳から81歳に及び、平均は43.9歳で、性別は男性が19例、女性が20例であった。発生部位は四肢が21例と最も多く、全体の半数以上を占めており、次いで多いのが顎口腔領域で6例であった。その他、頭皮と咽頭に2例ずつ、背部、縦隔、頸部、鼻部、胸骨、臀部、脾臓、腎臓に1例ずつであった。形態は単結節、多結節性腫瘤が多いが、小丘疹、潰瘍や腫脹として現れる場合もあり、肌色、暗赤色、青紫色を呈すると報告されている。病悩期間は数か月から数年が多く、出生時から認めたものは3例であった^{6, 13)}。顎口腔領域では舌に3例、頬粘膜、口底と顎下部に1例ずつ認め、性別

はすべて男性で、大きさは15mm前後であった(表1)。

複合型血管内皮腫の構成成分としては、悪性腫瘍である血管肉腫や類上皮血管内皮腫、低悪性腫瘍である網様血管内皮腫、乳頭状リンパ管内血管内皮腫、Kaposi様血管内皮腫や良性腫瘍である紡錘形細胞型血管腫、海綿状血管腫、動静脈奇形、リンパ管腫などの像が種々の割合で混在してみられる²⁶⁾。これらのなかでも網様血管内皮腫、類上皮血管内皮腫の組み合わせが最も多くみられる。自験例では網様血管内皮腫と類上皮血管内皮腫に加えて海綿状血管腫の像が認められ、割合では網様血管内皮腫、類上皮血管内皮腫の部分が多かった。

血管内皮マーカーであるFactor VIII, CD31, CD34については、自験例を含め詳細の分かる37例中32例において2種類以上が陽性であった^{1, 3, 6-8, 10, 12-16, 19-21, 23-25)}。間葉系細胞マーカーであるvimentinは3例に施行されており、いずれも陽性を示していた^{16, 23)}。一方、上皮性マーカーであるcytokeratinは5例^{9, 11, 16, 20, 21)}、神経系マーカーであるS-100 proteinは6例に施行されており、いずれも陰性であった^{9, 11, 16, 21, 23)}。複合型血管内皮腫の病因として、リンパ管腫¹⁾、Maffucci症候群^{6, 13)}、他の腫瘍による放射線治療の経験や長期のリンパ浮腫¹⁹⁾、Kasabach-Merritt症候群などの血管異常が関連するとの報告もあるが⁶⁾、自験例はこれらとの関連は認められなかった。

これまでの39例の報告のうち詳細の分かる28例では、複合型血管内皮腫は術後1年から10年の間に8例で再発がみられ^{1, 5, 6, 8, 11, 19)}、転移は2例であるが^{1, 8)}、腫瘍死の報告はない。再発が多い原因として、複合型血管内皮腫は周囲組織との境界が不明瞭であるため腫瘍を取り残すことが挙げられている^{7, 12)}。初回の治療法については、外科療法単独が34例^{1, 3-9, 11-16, 18, 21, 22, 24, 25)}、化学療法単独が2例^{10, 19)}、放射線療法単独が1例²⁰⁾、外科療法と化学療法併用が1例¹⁷⁾、外科療法と放射線療法併用が1例で施行されていた²³⁾。顎口腔領域での治療は安全域を設けた腫

表1 顎口腔領域に発生した複合型血管内皮腫の報告例

No.	報告者	報告年	年齢	性別	部位	大きさ 直径	形態	治療内容	再発 / 転移
1	Nayler ら ¹⁾	2000	70	男	舌	不明	不明	腫瘍切除術	あり / あり
2	Fukunaga ら ⁶⁾	2007	44	男	口底	13mm	腫瘤	腫瘍切除術	なし / なし
3	Fasolis ら ⁷⁾	2008	38	男	頬粘膜	25mm	潰瘍	腫瘍切除術	なし / なし
4	柳生ら ¹⁵⁾	2011	47	男	舌	8 mm	腫瘤	腫瘍切除術	なし / なし
5	Leen ら ²⁵⁾	2015	43	男	顎下部	25mm	腫瘤	頸部郭清術	なし / なし
6	自験例	2017	81	男	舌	10mm	腫瘤	腫瘍切除術	なし / なし

写真1 初診時口腔内写真
右側舌縁部に直径10mm大、青紫色で圧迫にて退色する境界ほぼ明瞭な無痛性腫瘍を認める。

写真2 切除標本写真
腫瘍は直径10mm大で表面は平滑で弾性軟である。

写真3 病理組織像

- A：粘膜下に楕円形あるいは短紡錘形の腫瘍細胞が束状に比較的密に増殖し、腫瘍細胞の細胞質は好酸性を示し、核は大小の類円形を呈し、核分裂像が散見される (HE 染色, $\times 400$)。
B：赤血球を容れた細胞質内空胞を認める (矢印)。 (HE 染色, $\times 400$)。
C：網状、分枝状の血管増殖を示し hobnail 様の血管内皮を認める (矢印)。 (HE 染色, $\times 400$)。
D：一層の内皮細胞で裏打ちされた拡張した血管が増生している (HE 染色, $\times 200$)。

瘍切除術が5例、頸部郭清術が1例に行われており1例に再発、転移が認められた (表1)。自験例は、術前の臨床診断として、青紫色で圧迫にて退色する境界ほぼ明瞭な無痛性腫瘍という所見より血管腫を第一に考え、確定診断のため切除生検を施行した。

血管肉腫の像は、これまでの報告の約半数でみられ、大半は高分化型で低悪性度の像を示しているが、高悪性度の像を示した症例が3例報告されている^{1,3,25)}。転移を認めたものは2例であるが、そのうち原発巣に低悪性度の血管肉腫の像を含むものが1例であり¹⁾、もう1例は血管肉腫の像を含まず、類上皮血管内皮腫、網様血管内皮腫、紡錘形細胞型血管腫の像を含むものであった⁸⁾。高悪性度の血管肉腫の像を示した3例には転移は認められなかった。また、原発巣と転移巣では病理組織像

写真4 免疫組織化学的染色像 (A~D, $\times 200$)

A：Factor VIII B：CD31 C：CD34 D：vimentin

A~Cの血管内皮マーカーは、腫瘍細胞の細胞質に陽性を示し、Dでは、腫瘍細胞の細胞質および間質に陽性を示している。

が異なる場合があり、原発巣に類上皮血管内皮腫、網様血管内皮腫、紡錘形細胞型血管腫の像を含む1例は転移巣も同じ病理組織像であったが⁸⁾、原発巣に血管肉腫の像を含む1例の転移巣では類上皮血管内皮腫の像のみが認められた¹⁾。

血管肉腫は予後不良で、腫瘍発見時に高確率で遠隔転移を認め、類上皮血管内皮腫も遠隔転移が多く腫瘍死の報告があるほど活動性が高い疾患である²⁷⁻²⁹⁾。一方、複合型血管内皮腫の場合、腫瘍死の報告はなく転移もまれであるため、本疾患に含まれる血管肉腫や類上皮血管内皮腫は活動性が低いと思われる。しかし腫瘍の構成成分やその割合、悪性成分の分化度が予後にどう影響するかは明らかになっていない。また、血管肉腫は長期経過にて血管腫より転化するとの報告があることや^{30, 31)}、治療法や切除範囲の違いも予後に影響するため、今後も症例の蓄積が必要である。自験例は当初、良性腫瘍を疑っていたため周囲正常組織を含めて切除したが、十分な安全域は設定しなかった。しかし切除断端陰性であったため、追加切除は施行しなかった。現在術後2年が経過しているが、再発や所属リンパ節転移、遠隔転移は認めていない。しかし初回手術の10年後にリンパ節転移、11年後に遠隔転移を認めた症例¹⁾もあるため、今後も慎重に長期間の経過観察を要すると考えている。

結 語

今回われわれは、舌に発生した複合型血管内皮腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、病理診断に御協力を頂きました三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学の内田克典先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第41回(公社)日本口腔外科学会中部支部学術集会(2016年5月、名古屋)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Nayler SJ, Rubin BP, et al : Composite hemangioendothelioma: a complex, low-grade vascular lesion mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 24: 352-361, 2000.
- 2) 福永真治: 血管性腫瘍について。病理と臨床 22: 160-165, 2004.
- 3) Reis-Filho JS, Paiva ME, et al : Congenital composite hemangioendothelioma: case report and reappraisal of the hemangioendothelioma spectrum. *J Cutan Pathol* 29: 226-231, 2002.
- 4) Sapunar J, Roa JC, et al : Reversion of hypophosphatemia after the excision of a composite hemangioendothelioma in the great toe. *Rev Med Chil* 131: 909-914, 2003.
- 5) Biagioli M, Sbrano P, et al : Composite cutaneous haemangioendothelioma: case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 30: 385-387, 2005.
- 6) Fukunaga M, Suzuki K, et al : Composite hemangioendothelioma: report of 5 cases including one with associated Maffucci syndrome. *Am J Surg Pathol* 31: 1567-1572, 2007.
- 7) Fasolis M, Iaquinata C, et al : Composite hemangioendothelioma of the oral cavity: case report and review of the literature. *Head Neck* 30: 974-979, 2008.
- 8) Requena L, Luis Díaz J, et al : Cutaneous composite hemangioendothelioma with satellitosis and lymph node metastases. *J Cutan Pathol* 35: 225-230, 2008.
- 9) Tejera-Vaquero A, Herrera-Ceballos E, et al : Composite cutaneous hemangioendothelioma on the back. *Am J Dermatopathol* 30: 262-264, 2008.
- 10) Utai S, Canöz O, et al : Composite cutaneous haemangioendothelioma treated with interferon. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 503-505, 2008.
- 11) Aydingöz IE, Demirkesen C, et al : Composite haemangioendothelioma with lymph-node metastasis: an unusual presentation at an uncommon site. *Clin Exp Dermatol* 34: 802-806, 2009.
- 12) Cakir E, Demirag F, et al : Mediastinal composite hemangioendothelioma. A rare tumor at an unusual location. *Tumori* 95: 98-100, 2009.
- 13) 三枝紀子, 佐々木京子, 他: 下肢に中間悪性腫瘍である複合血管内皮腫を生じた Maffucci 症候群の1例。日形会誌 31: 398-403, 2011.
- 14) Tsai JW, Huang HY, et al : Composite haemangioendothelioma: report of four cases with emphasis on atypical clinical presentation. *Pathology* 43: 176-180, 2011.
- 15) 柳生貴裕, 梶原淳久, 他: 舌に発生した複合型血管内皮腫の1例。日口外誌 57: 666-670, 2011.
- 16) Chen YL, Chen WX, et al : Composite hemangioendothelioma on the neck. *Kaohsiung J Med Sci* 28: 564-565, 2012.
- 17) Yoda Y and Ohashi M : A case of composite hemangioendothelioma arising from the spleen. *Jpn J Clin Oncol* 42: 770, 2012.
- 18) Liao JY, Lee FY, et al : Composite hemangioendothelioma presenting as a scalp nodule with alopecia. *J Am Acad Dermatol* 69: 98-99, 2013.
- 19) McNab PM, Quigley BC, et al : Composite hemangioendothelioma and its classification as a low-grade malignancy. *Am J Dermatopathol* 35: 517-522, 2013.
- 20) Tateishi J, Saeki H, et al : Cutaneous composite hemangioendothelioma on the nose treated with electron beam. *Int J Dermatol* 52: 1618-1619, 2013.
- 21) Zhang J, Wu B, et al : Composite hemangioendothelioma arising from the kidney: case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 6: 1935-1941, 2013.
- 22) Dong A, Bai Y, et al : Bone scan, MRI, and FDG PET/CT findings in composite hemangioendothelioma of

- the manubrium sterni. Clin Nucl Med 39: 180-183, 2014.
- 23) Mahmoudizad R, Samrao A, et al : Composite hemangioendothelioma: An unusual presentation of a rare vascular tumor. Am J Clin Pathol 141: 732-736, 2014.
- 24) Stojic Z, Brasanac D, et al : Cutaneous composite hemangioendothelioma: case report and review of published reports. Ann Saudi Med 34: 182-188, 2014.
- 25) Leen SL, Clarke PM, et al : Composite Hemangioendothelioma of the Submandibular Region. Head Neck Pathol 9: 519-524, 2015.
- 26) Fletcher CDM, Bridge JA, et al : World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Ed, IARC Press, Lyon, 2013, p137-158.
- 27) Young RJ, Brown NJ, et al: Angiosarcoma. Lancet Oncol 11: 983-991, 2010.
- 28) 浦出雅裕：悪性腫瘍。白砂兼光，古郷幹彦，編著；口腔外科学。第3版，医歯薬出版，東京，2014，261-271頁。
- 29) 大谷 圭，石川智久，他：IL-2 長期投与により退縮を認めた肺転移をともなう肝類上皮血管内皮腫の長期生存例。日消誌 109: 2097-2102, 2012.
- 30) Damiani S, Corti B, et al : Primary angiosarcoma of the parotid gland arising from benign congenital hemangioma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 96: 66-69, 2003.
- 31) Nathenson MJ, Molavi D, et al : Angiosarcoma arising in a patient with a 10-year-old hemangioma. Case Rep Oncol Med Available at : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/185323>. Accessed December 31, 2014.