<症例報告>

無月経を伴い若年女性に発症した肝原発
epithelioid hemangioendothelioma の1例六波羅明紀¹⁾ 田中 栄司¹⁾ 植村 一幸²⁾ 山浦 高裕¹⁾
池上 俊彦³⁾ 川崎 誠治³⁾ 清澤 研道¹⁾

要 旨：症例は16歳女性。無月経にて産婦人科受診中貧血、肝機能異常を指摘され来院。肝脾腫があり血液検査上軽度貧血、凝固能低下、肝胆道系酵素の上昇を認め当科入院となった。腹部超音波上低エコー域と高エコー域が混在する腫瘍性病変を認め、21G 針にて腫瘍生検を施行した。腫瘍組織では硝子様間質に沿って異型細胞が分布し、細胞質内微小血管類似の構造も認められた。免疫組織染色にて第 VIII 因子関連抗原陽性、CD 34 陽性および電顕にて血管内皮細胞の構造が見られ、肝原発 epithelioid hemangioendothelioma (EHE) と診断した。肝移植の適応と考えられ生体部分肝移植を試みたが開腹時腹膜播種を認めたため中止した。無月経の原因として、ホルモン検査にて黄体化ホルモン (LH) は低値であるが、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) に対する反応は正常であるため視床下部機能不全が疑われ、肝疾患に伴う無月経が示唆された。

索引用語： 類上皮血管内皮腫 無月経 若年

はじめに

肝原発の類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma, 以下 EHE) は、1982年 Weiss ら¹⁾により初めて報告された血管内皮細胞由来の腫瘍で、調べ得た範囲で本邦ではこれまで45例が報告されている^{2,3)}。今回我々は本邦報告例のうち、最年少と考えられる肝原発 EHE の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：16歳、女性。

主訴：肝機能異常の精査。

既往歴：特記すべきことなし、初経11歳。

家族歴：祖母、HBV キャリア。

現病歴：初経以来、月経は順調であった。平成7年

4月より無月経にて産婦人科通院中、11月7日の血液検査にて貧血、肝機能異常 (GOT 77 U/l, GPT 63 U/l) を指摘され平成8年1月19日市立甲府病院内科紹介となった。産婦人科では平成7年8月にエストロゲンの筋肉注射1回と同年11月エストロゲンとプロゲステロンの配合剤を1週間処方され、それぞれ1回ずつ月経を認めた。その後ホルモン剤の使用はない。なお、経過中体重減少、腹痛は自覚しなかった。

入院時現症：身長 155.4 cm, 体重 55.9 kg, 血圧 118/72 mmHg, 脈拍 72/分, 整, 体温 35.4°C。眼瞼結膜に貧血を認めた。黄疸なし。胸部所見に異常なし。肝を右肋骨弓下 1.5 横指触知し辺縁は鈍で硬く圧痛を認めた。脾濁音界の拡大を認めた。下腿浮腫なし。神経学的に異常所見なし。

A case of hepatic epithelioid hemangioendothelioma in a young woman with amenorrhea

Akinori ROKUHARA¹⁾, Eiji TANAKA¹⁾, Kazuyuki UEMURA²⁾, Takahiro YAMAURA¹⁾, Toshihiko Ikegami³⁾, Seiji KAWASAKI³⁾, Kendo KIYOSAWA¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine, Kofu Municipal Hospital

³⁾First Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

¹⁾信州大学第2内科, ²⁾市立甲府病院内科, ³⁾信州大学第1外科

<受付日2001年2月23日>

Table 1 Laboratory data on admission

ESR	66 mm/hr	T.Chol	189 mg/dl	AMA	(-)	<Tumor marker>	
<Hematology>		TG	53 mg/dl	ASMA	(-)	AFP	5.6 ng/ml
WBC	10300/mm ³	T-Bil	2.4 mg/dl	IgG	3461 mg/dl	PIVKA-II	0.2 AU/ml
RBC	371×10 ⁴ /mm ³	D-Bil	0.8 mg/dl	IgA	616 mg/dl	第Ⅷ因子凝固活性 124% (50-150) 第Ⅷ因子様抗原定量 764% (50-155) TCGR ₁₅ 48%	
Hb	9.5 g/dl	ALP	30.9 KIU	IgM	165 mg/dl		
MCV	77.8 fl	GOT	91 U/l	HBsAg	(-)		
Plt	28.0×10 ⁴ /mm ³	GPT	63 U/l	anti-HBcAb	(-)		
<Hemostasis>		LDH	441 U/l	anti-HCVAb	(-)		
PT	71%	γ GTP	105 U/l	<Endocrine> LHRH 負荷試験 負荷前負荷後			
APTT	44"	ChE	0.4ΔpH				
HPT	43%	FBS	84 mg/dl				
Fibrinogen	429 mg/dl	<Serological tests>					
<Blood chemistry>		CRP	1.2 mg/dl				
T.P.	9.5 g/dl	Fe	51 μg/dl	LH (RIA)	<0.5 mIU/ml	14.6 mIU/ml	
Alb	3.9 g/dl	Ferritin	35 ng/ml	FSH (RIA)	4.1 mIU/ml	15.5 mIU/ml	
		ANA	×80	Prolactin	6.0 ng/ml		

入院時検査成績 (Table 1) : 軽度の貧血, 凝固能低下, 肝胆道系酵素の上昇を認めた。また血中第Ⅷ因子凝固活性は124%と正常値を示したが, 第Ⅷ因子様抗原は764%と上昇していた。腫瘍マーカーでは PIVKA-II は0.2 U/ml とわずかに上昇していた。ホルモン検査では黄体化ホルモン (LH) は低値で黄体ホルモン放出ホルモン (LHRH) 刺激に対する反応は正常であり, 視床下部機能不全が推定された。

入院後施行した腹部超音波検査 (Fig. 1) では肝表面は不整で辺縁は鈍であった。肝全体に境界不明瞭な地図状の低エコー域と高エコー域が混在していた。また軽度の脾腫と脾門部の静脈怒張を認めた。

腹部コンピュータ断層撮影 (CT) 検査では, 単純 CT (Fig. 2a) で肝両葉に不整形の占居性病変 (低吸収) が多発し, 左葉外側区の腫瘍内部に径5 mm 大の石灰化を認めた。造影 CT (Fig. 2b) では腫瘍の辺縁がやや造影され, 脾腎短絡を認めた。

腹部 MR 検査では肝内の腫瘍性病変は T1 強調像で低信号 (Fig. 3a), T2 強調像で中心部が高信号を呈した (Fig. 3b)。

胸部 CT 検査では単純, 造影ともに転移を疑わせる所見はなかった。

腹部超音波誘導下に21 G 針にて腫瘍生検を施行した。得られた腫瘍組織では硝子様間質に沿って類円形の large bizarre nuclei を有する異型細胞が分布し, 一部は細胞質内微小血管類似の構造もみられた (Fig. 4a)。免疫組織化学的に腫瘍細胞は第Ⅷ因子関連抗

Fig. 1 腹部超音波検査所見：肝表面は不整で肝全体に境界不明瞭な地図状の低エコー域と高エコー域の混在する腫瘍性病変を認める。

原陽性 (Fig. 4b), vimentin 陽性で α -smooth muscle actin は陰性であった。電顕では cytoplasmic lumen formation や, 血管内皮細胞にみられる Weibel-Palade 小体を認めた (Fig. 5)。以上の所見より EHE と診断した。

腹部血管造影検査 (Fig. 6) では肝動脈造影にてほぼ肝全体にびまん性に淡い腫瘍濃染像を認めた。門脈造影では左右1次分枝がほとんど造影されず, 側副路として脾腎シャントを認めた。

腹腔内転移の有無の確認のため腹腔鏡検査を施行した (Fig. 7)。肝表面に径数 mm から数 cm の白色調の不整形腫瘍を多数認めた。腹腔内に淡血性の腹水を少

Fig. 2 腹部コンピューター断層撮影(CT)所見：
(a)単純 CT，肝両葉に不整形の SOL(低吸収)が多発している。(b)造影 CT，腫瘍性病変の辺縁が淡く造影され，中心部は造影されない，脾腎短絡を認める。

Fig. 4 (a)HE 染色，硝子様間質に沿って類円形の large bizarre nuclei を有する異型細胞が分布し，一部は細胞質内微小血管類似の構造もみられる ($\times 300$)。 (b)第 VIII 因子関連抗原陽性 ($\times 300$)。

量認めたが，播種性病変は明らかではなかった。腹水細胞診では Class II であった。

腫瘍がほぼ肝の全区域に存在すること，肝予備能が

Fig. 3 腹部 MR 検査所見：肝内に多数の腫瘍性病変を認め T1 強調画像(a)では低信号，T2 強調画像(b)では腫瘍中心部が高信号を呈する。

Fig. 5 腫瘍部の電子顕微鏡像。血管内皮細胞にみられる cytoplasmic lumen formation や Weibel-Palade 小体(矢印)を認める。

低下していたこと，肝外転移がないと判断されたこと，および有効な化学療法が確立されていないことから，肝移植の適応と考えられた。本人および家族の希望があり，平成 8 年 5 月 14 日に信州大学第 1 外科にて父親をドナーとした生体部分肝移植を試みた。しかし

Fig. 6 腹部血管造影検査所見；肝動脈造影にてほぼ肝全体にびまん性に淡い腫瘍濃染像を認めた。

Fig. 7 腹腔鏡検査所見；肝表面に径数 mm から数 cm の白色調の不整形腫瘍を多数認める。

開腹時に腹膜に微小結節状の転移巣がみられたため肝移植は中止となった。その後外来にて全身管理を行っていたが、診断より2年後に肝不全のため死亡した。

考 察

EHE は血管内皮細胞由来の腫瘍である。EHE の名称は1982年に Weiss ら¹⁾により提唱され、軟部組織に発生し病理学的には腫瘍細胞が内皮細胞様形態を示し、生物学的には血管腫と血管肉腫の中間の経過をとるものである。歴史的には、1975年 Dail ら⁴⁾によって報告された肺腫瘍 intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) が血管内皮細胞由来であることが示され^{5,6)}、その後肝、軟部組織、骨などにも発生することが指摘され、今日では EHE, IVBAT は同一のものと考えられている。Ishak ら⁷⁾は肝の EHE 32 例を報告し low-grade malignancy であるとしているが、肝外転移を伴い急速に進行する例もある⁸⁾。

本邦の肝原発 EHE 報告例は本例も含め、年齢は16～73歳、平均44.2歳、男女比10:19である⁹⁾。欧米では12歳女性の報告がみられるが¹⁰⁾、本邦では我々の検索した限りでは本例が最年少である。本疾患では特徴的な症状、所見、検査値の異常はないとされており、本例においても血液生化学検査上は特異な変化はなかった。しかし血漿中の第Ⅷ因子様抗原は著明に上昇していた。EHE での同因子活性の上昇は報告されており¹¹⁾、また本疾患の腫瘍細胞中に第Ⅷ因子関連抗原が証明されることから、第Ⅷ因子様抗原は本疾患の腫瘍マーカーの1つになりうる可能性が示唆されると考えられる。

画像所見に関しては、超音波検査では低エコーの腫

瘍性病変を示すものが多いとされている¹²⁾。Dietze ら¹⁰⁾は12例中9例で低エコー域と高エコー域が混在したと報告しており、本例も同様な所見であった。また、本疾患では腫瘍内部の石灰化がみられ⁷⁾、杉本ら¹³⁾は21例中5例に石灰化が存在したと報告した。本例においても腫瘍内部に石灰化がみられ、同様の所見であった。血管造影では一般的に hypovascular とされているが、腫瘍の進展に伴い腫瘍濃染を認めるとする報告がある¹²⁾。本例においては一部濃染所見がみられたが、これは腫瘍の進行を反映した結果と思われる。しかし本疾患に特異的な画像所見はないため、確定診断には生検が必要とされている。龍沢ら¹⁴⁾によると本例のように針生検で診断される例は25例中4例と少数であり、腹腔鏡下生検、開腹生検、剖検により診断されたものが多い。組織学的には異型性のある類上皮細胞と樹状細胞が類洞や肝静脈内に浸潤する像が特徴的とされ、これらは血管内皮細胞のマーカーである第Ⅷ因子関連抗原や CD 34 が陽性である^{1,7,8)}。Dietze ら¹⁰⁾は光顕所見を ① peripheral pattern, ② cellular pattern, ③ scarred pattern の3群に分類しているが、本例は③の scarred pattern にあたると思われる。電顕的には内皮細胞の特徴である intracytoplasmic lumen や Weibel-Palade 小体がみられ^{1,15)}、本例も同様であった。

EHE の病因は不明であるが、経口避妊薬との関連を示唆する報告もある^{8,15)}。本例では無月経治療の目的でホルモン剤の使用歴があるが、服用期間が7日と短く、また来院時にすでに腫瘍が肝全体に広がっていたことより、薬剤との関連は少ないと思われる。また本例に認められた月経異常については、一般的に高度

の肝障害により月経異常を来しうることから¹⁶⁾、本疾患と関連していた可能性が高いと考えられる。Bellら¹⁷⁾は肝硬変に伴う無月経ではLH、FSHは低値であるが、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)に対する反応は正常であるため、その原因として視床下部機能不全を挙げている。本例でもLHRH刺激に対する反応は正常で無月経の原因として視床下部機能不全が推定された。

本疾患の治療法は現在のところ確立されていない。自然経過が予測にくく、無治療で長期生存する例もあり⁷⁾治療効果の判定は困難とされている。Marinoら¹⁸⁾は外科的切除が最良であるが、発見時多発性であることが多く、根治的手術例は少ないことより⁹⁾、部分切除の適応とならない場合は肝移植を考慮すべきとしている。その他動脈塞栓術、抗癌剤による化学療法^{12,13,19)}、IL-2による免疫療法²⁰⁾が試みられているが、その成績は一定していない。本例については父親を提供者とした生体肝移植を予定したが、開腹時に腹膜播種が認められたため中止した。しかし転移が認められる例でも肝切除、肝移植療法の予後は他の肝臓悪性腫瘍より良好との報告も最近なされており²¹⁾、今後さらなる治療法の検討が必要であると思われる。

結 語

肝原発 epithelioid hemangioendothelioma を発症した16歳の女性を経験した。本例は無月経を契機に発見されたが、診断時高度に進行しており有効な治療法がなかった。本邦報告例のうちでは本例は最年少であり、無月経の原因として肝疾患の可能性も念頭に置き診療にあたる必要があると思われた。

本症例の検討にあたっては、信州大学第2病理学教室助教授伊藤 誠先生に、病理標本および電子顕微鏡標本の作製ならびに撮影をして頂きました。ここに厚く御礼を申し上げます。また本症例は第31回日本肝臓学会東部会において発表した。

文 献

- 1) Weiss SW, Enzinger FM : Epithelioid hemangioendothelioma : A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 50 : 970-981, 1982
- 2) 田中祥介, 谷 昌尚, 堀越洋一, 他 : 腹膜播種を来した肝原発の類上皮性血管内皮腫の1例. *日消誌* 94 : 492-497, 1997

- 3) 郡司俊秋, 岡 輝明, 筆宝義隆, 他 : 腹腔鏡・肝生検にて確定診断しえた肝原発 Epithelioid Hemangioendothelioma の1例. *Gastroenterol Endosc* 41 : 2259-2264, 1999
- 4) Dail DH, Liebow AA : Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 78 : 6a-7a, 1975
- 5) Corrin B, Manners B, Millard M, et al : Histogenesis of the so-called "Intravascular bronchioloalveolar tumor." *J Pathol* 128 : 163-167, 1979
- 6) Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, et al : Immunohistochemical identification of Factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 105 : 628-629, 1981
- 7) Ishak KG, Sesterhenn IA, et al : Epithelioid hemangioendothelioma of the liver : A clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum. Pathol.* 15 : 839-852, 1984
- 8) Dean PJ, Haggitt RC, O'Hara CJ. : Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women : Relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 9 : 695-704, 1985
- 9) 杉本元信 : 肝類上皮血管内皮腫 臨床消化器内科 11 : 357-365, 1996
- 10) Dietze O, Davies SE, Williams R, et al : Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver : a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology* 15 : 225-237, 1989
- 11) Furuta K, Sodeyama T, Usuda S, et al : Epithelioid hemangi endothelioma of the liver diagnosed by liver biopsy under laparoscopy. *Am J Gastroenterol* 87 : 797-800, 1992
- 12) 坂口正剛, 鳩野長房, 大原次郎, 他 : 悪性肝類上皮血管内皮腫。「新臨床肝臓病」市田文弘, 市田隆文編, 日本メディカルセンター, 東京, 1994, p286-298
- 13) 杉本元信, 高橋 裕, 松島 和, 他 : 肝原発 epithelioid hemangioendothelioma の2例 : 症例報告と本邦報告例の集計. *肝臓* 35 : 170-175, 1994
- 14) 龍沢泰彦, 吉羽秀磨, 川上卓久, 他 : C型肝硬変に合併した肝の類上皮型血管内皮腫の1例. *日消*

誌 92 : 991-996, 1995

- 15) Fukayama M, Nihei Z, Takizawa T, et al : Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver, spreading through the hepatic veins. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 404 : 275-287, 1984
 - 16) Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR : Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 5 : 35-45, 1985
 - 17) Bell H, Raknerud N, Falch JA, et al : Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol* 132 : 444-449, 1995
 - 18) Marino IR, Todo S, Tzakis AG, et al : Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 62 : 2079-2084, 1988
 - 19) Noguchi M, Upton MP, Hirohashi S, et al : A case of epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Jpn J Clin Oncol* 17 : 275-284, 1987
 - 20) 相沢良夫, 渡辺文時, 藤瀬清隆, 他 : 腹腔鏡下肝生検にて診断し Interleukin 2 (IL2) 治療を試みた epithelioid hemangioendothelioma の 1 例. *日消誌* 88 : 2904-2909, 1991
 - 21) Makhoulf HR, Ishak KG, Goodman ZD : Epithelioid hemangioendothelioma of the liver : a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 85 : 562-582, 1999
-