

●症 例

びまん性肺胞出血をきたした血管肉腫肺転移の1例

尾下 豪人 磯山 正子 由田 彩佳
大崎 慶子 川崎 広平 奥崎 健

要旨：症例は85歳男性。背部皮下腫瘍と血痰を主訴に精査入院した。胸壁，椎骨，腸骨に骨破壊を伴う腫瘍が多発しており，左下背部胸壁腫瘍からの経皮的針生検にて血管肉腫と診断した。また，両側肺野末梢に小結節とすりガラス陰影の混在を認め，気管支鏡検査で血管肉腫肺転移および肺胞出血と診断した。血管肉腫はきわめて稀な悪性腫瘍だが，肺病変を生じると高頻度に肺胞出血を起こすため，その原因として覚えておくべき疾患である。

キーワード：血管肉腫，転移性肺腫瘍，びまん性肺胞出血

Angiosarcoma, Metastatic lung tumor, Diffuse alveolar hemorrhage (DAH)

緒 言

びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage: DAH) は，びまん性肺陰影の存在と，病変部位に対する気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) にて血性回収液を確認することで診断される¹⁾。一方，血管肉腫 (angiosarcoma) はきわめて稀な悪性腫瘍であり，成人の皮膚，軟部組織，乳房，骨，肝臓，脾臓などに発生する²⁾。血管成分を多く含むため，肺病変からDAHをきたした症例が過去に報告されている³⁾。我々は胸壁原発血管肉腫の肺転移からDAHをきたした1例を経験したため，文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：85歳，男性。

主訴：血痰，背部腫瘍。

併存症：2型糖尿病，前立腺肥大，閉塞性睡眠時無呼吸症候群（約1年前から持続陽圧気道療法中）。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10本/日×20年間（18～38歳）。

飲酒歴：機会飲酒。

職業歴：鑄造（60歳まで）。

現病歴：約2ヶ月前に左背部の無痛性腫瘍に気づい

た。1ヶ月前から血痰も自覚したため，5日前に近医受診し，精査目的で当院に紹介受診した。単純CTで多発性軟部腫瘍を，血液検査で貧血を指摘されたため，入院となる。

入院時現症：身長159.8cm，体重45.8kg，体温36.4℃，血圧134/65mmHg，呼吸数16回/分，脈拍75回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)。意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。胸部聴診では両側肺野で湿性ラ音を聴取した。左背部第10肋骨レベルに直径約80mm，背部正中に直径約30mmの弾性軟の皮下腫瘍を認めた (図1A)。四肢に麻痺や浮腫はなし。パチ状指を認めた。

入院時検査所見 (表1)：正球性貧血を認めた。炎症反応の亢進は認めなかった。自己抗体はすべて陰性であった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では両上肺野優位に網状影を認めた (図2A)。胸部CTでは両肺上葉の肺野末梢側優位にすりガラス陰影，小結節影，小葉間隔壁肥厚が混在した陰影を認めた (図2B)。また，単純CT縦隔条件では左背部第10肋骨レベルに65mm，右胸部第5肋骨レベルに36mm，第1腰椎棘突起に30mmの骨破壊像を伴う腫瘍を認めた。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (FDG-PET/CT) では，前述の腫瘍にはmaximum standardized uptake value (SUVmax) 4.6までの集積を認め，その他の椎体，腸骨にも多発性に集積を認めた (図3A～D)。心臓超音波検査では弁膜症や肺動脈圧の上昇を認めなかった。

入院後経過：貧血に対して輸血を施行し，第4病日にはHb 9.4g/dLまで改善した。第3病日に左下背部の腫瘍に対して経皮的針生検を施行した。病理組織学的検査で

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

三原市医師会病院内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 30 Mar 2018/Accepted 31 May 2018)

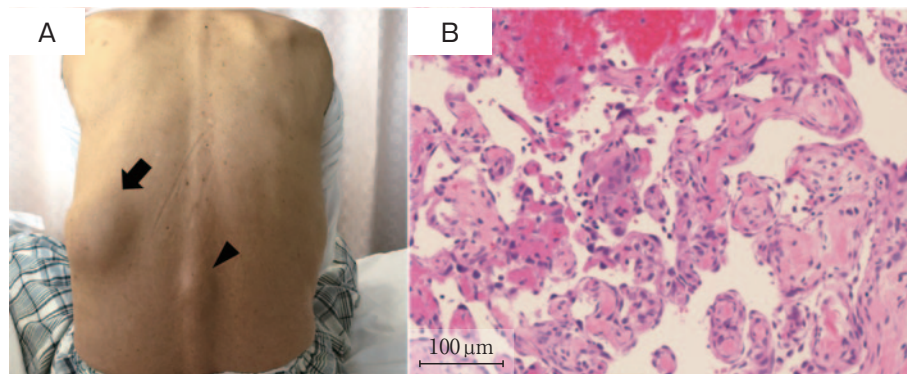


図1 背部腫瘍と生検組織の病理所見. (A) 背部の皮下腫瘍を矢印と矢頭で示す. 左下背部の腫瘍 (矢印) から針生検を施行した. (B) 腫瘍は異型性を示す内皮細胞をもち, 不整形の内腔を示す血管様構造からなり, それらが不規則な癒合性増殖を示していた. 一部では血管腔が不明瞭となり, 内皮細胞の充実性増殖を認めた.

表1 入院時検査所見

血液一般		血清生化学			気管支肺胞洗浄液 (右B ² b)		
WBC	4,420/μL	TP	5.9g/dL	CEA	4.1 ng/mL	回収率	50%
Neu	67.2%	Alb	3.1g/dL	CA19-9	11.5 U/mL	総細胞数	9.0 × 10 ⁵ /mL
Lym	22.2%	ALP	458 U/L	PSA	1.2 ng/mL	細胞分画	
Mon	6.1%	AST	17 U/L	CYFRA	1.1 ng/mL	Lym	1.0%
Eos	3.8%	ALT	7 U/L	Pro-GRP	72.1 pg/mL	Macrophage	84.0%
Bas	0.7%	LDH	275 U/L	sIL-2R	642 U/mL	Neu	11.0%
RBC	210 × 10 ⁴ /μL	CPK	22 U/L	KL-6	314 U/mL	Eos	4.0%
Hb	6.3 g/dL	BUN	21.5 mg/dL	β-D-glucan	<5.0 pg/mL	CD4/8比	2.44
Hct	20.7%	Cr	1.14 mg/dL	ESR	32 mm/hr	培養検査	
MCV	98.6	Na	143 mmol/L	動脈血液ガス分析 (室内気)		一般細菌	(-)
MCH	30	K	4.5 mmol/L	pH	7.44	抗酸菌	(-)
MCHC	30.4	Cl	109 mmol/L	PaCO ₂	42.8 Torr	真菌	(-)
Plt	12.5 × 10 ⁴ /μL	Ca	8.3 mg/dL	PaO ₂	72.3 Torr	結核菌PCR	(-)
凝固線溶系		Glu	238 mg/dL	HCO ₃ ⁻	28.9 mmol/L		
PT 活性	91.0%	CRP	0.85 mg/dL	A-aDO ₂	23.9 Torr		
PT-INR	1.05	HbA1c	5.7%	尿検査			
APTT	29.3 秒	Ferritin	267 ng/mL	潜血	(-)		
Fibrinogen	154 mg/dL	BNP	33.8 pg/mL	蛋白	(-)		
AT-III	71.0%	抗核抗体	<40 倍	糖	(++)		
FDP	91.0 μg/mL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL	pH	5		
D-dimer	28.9 μg/mL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	白血球	0-1/HPF		
出血時間	2.5 分	抗GBM抗体	<2.0 U/mL				
		抗ds-DNA抗体	<10 IU/mL				

sIL-2R: 可溶性インターロイキン-2受容体.

は, 異型内皮細胞が血管様構造を示し, 免疫染色にてCD31, CD34ともに陽性だったことから, 血管肉腫と診断した (図1B). 大きさから考えて針生検を施行した左背部第10肋骨レベルの胸壁腫瘍が原発病変と推測した. 第5病日に肺病変の精査目的で気管支鏡検査を施行したところ, 気管支腔内に血液付着を認めた (図4A, B). 右B²bよりBAL (50mL × 3回) を施行すると, 洗浄回数を重ねるたびに濃くなる血性の回収液を認めた (図4C).

また, ヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認めたため, DAHと診断した. 擦過細胞診では異型な紡錘型細胞を認め (図4D), 血管肉腫の肺転移に矛盾しない所見だった. DAHの原因となりうる薬剤歴はなく, 血管炎, 自己免疫疾患, 各種感染症を疑う所見もなかったことから, 胸壁原発血管肉腫の肺転移によってDAHをきたしたと考えた. 高齢ではあったが, performance statusが1と良好のため, 第19病日からパクリタキセル (pacli-

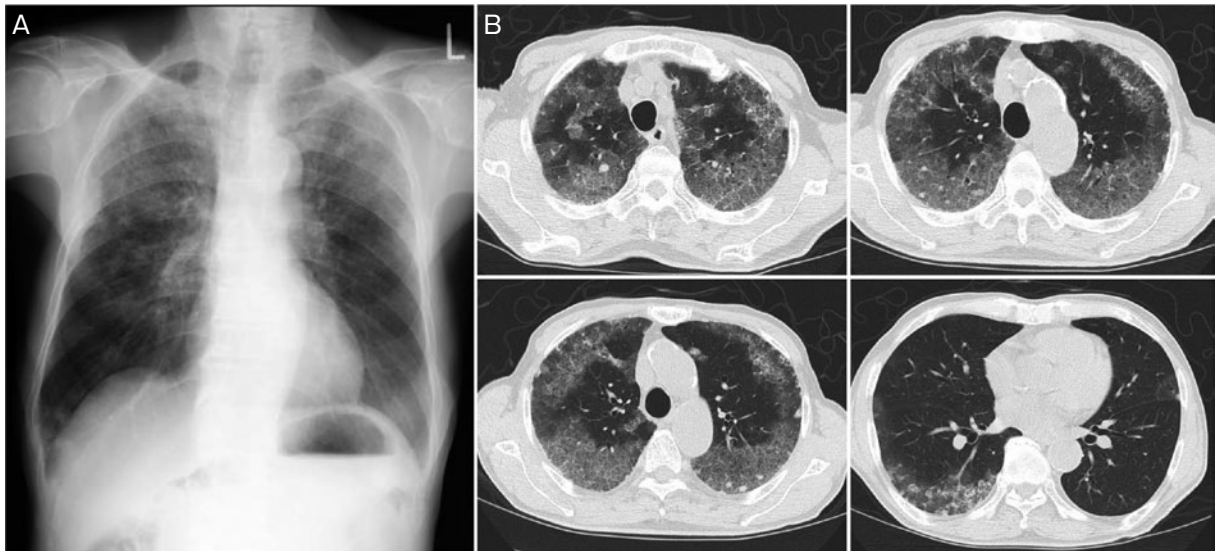


図2 胸部画像検査所見. (A) 胸部単純X線写真では、両上肺野に網状影を認めた. (B) 胸部単純CTの肺野条件では、両肺上葉および右S⁶の肺野末梢側優位にすりガラス陰影と小結節影の混在を認めた.

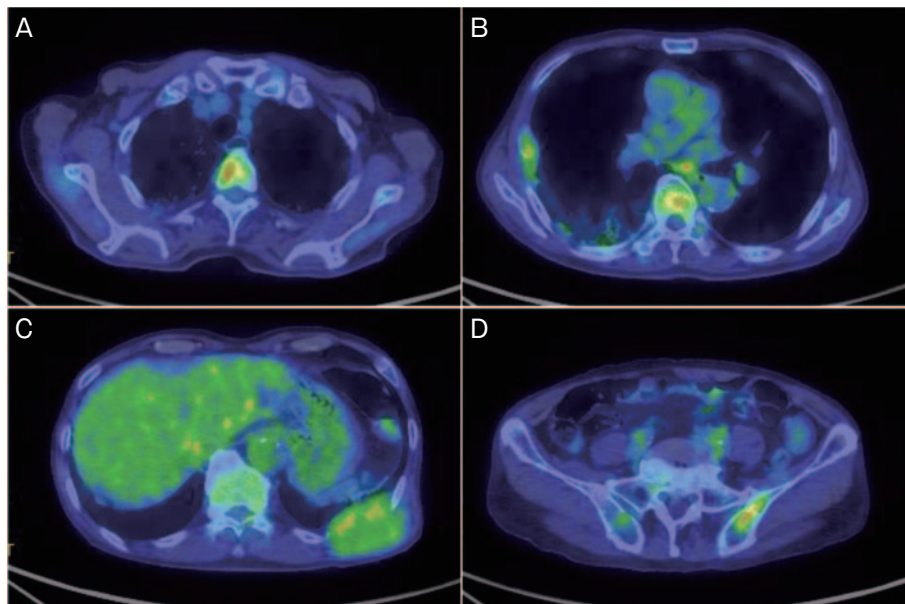


図3 FDG-PET/CT所見. (A) 第4胸椎椎体, (B) 第7胸椎椎体と右第5肋骨腫瘍, (C) 左第10肋骨の腫瘍, (D) 左腸骨に集積を認めた.

taxel) 単剤療法を開始した. 退院後も外来で継続したが、血痰は持続し、適宜輸血を要した. 2コース終了後の単純CTで胸壁の原発病変、両肺多発小結節はやや増大していた. 倦怠感など、化学療法に伴う副作用もみられたため、以後は支持療法を行った.

考 察

DAHは肺胞腔内に血液が充満することによって引き起こされる稀な病態である. 全身性エリテマトーデス (sys-

temic lupus erythematosus : SLE) や抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎などの自己免疫疾患に伴って出現することがよく知られているが、感染症、凝固異常、薬物、心疾患など、その原因は多彩である⁴⁾. 本症例は血管肉腫の肺転移巣からDAHを生じたと考えられた. 凝固線溶系検査の異常もみられたが、肺胞出血以外の出血症状を認めず、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) 診断基準も満たさなかったことや、脆弱な新

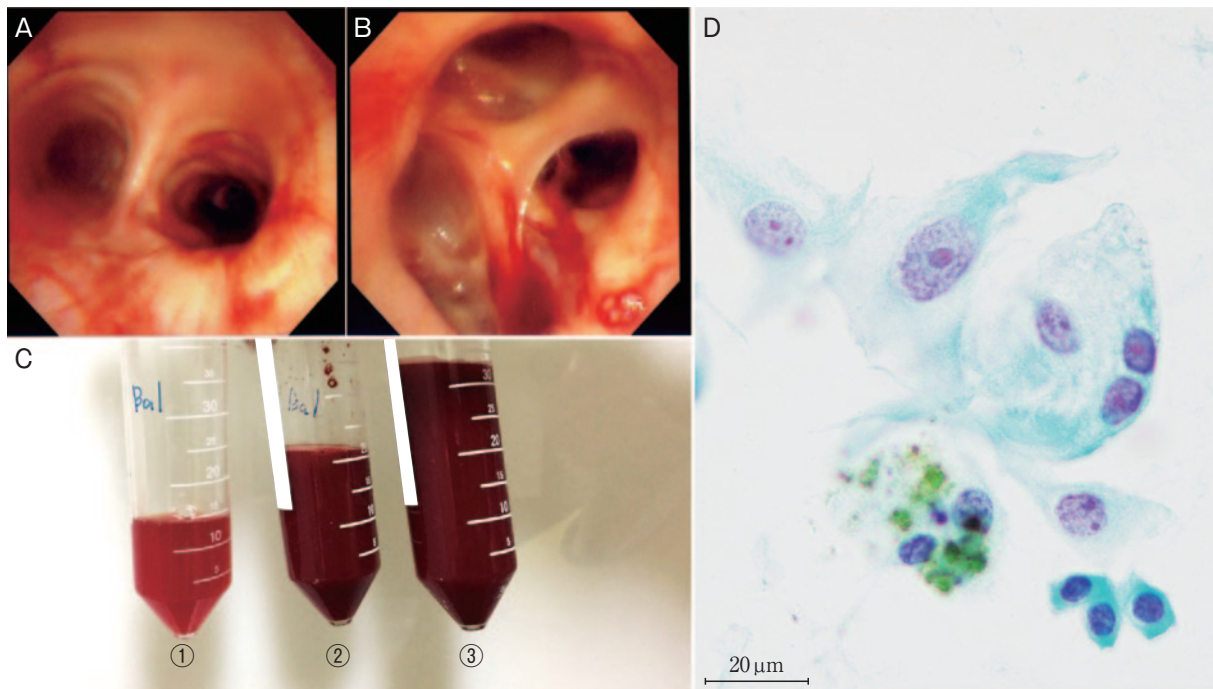


図4 気管支鏡検査所見. (A) 気管分岐部. 気管から左右主気管支内腔に血液の付着を認めた. (B) 右上葉枝. 特にB²からの出血が目立った. (C) 気管支肺胞洗浄液の肉眼所見. 洗浄回数を重ねるごとに血性が濃くなることを確認した. (D) 気管支擦過細胞診ではヘモジデリン貪食マクロファージと異型な紡錘型細胞を認めた.

生血管から出血をきたしやすいという血管肉腫の性質から考え、腫瘍性DICによる肺胞出血は否定的と判断した.

転移性あるいは原発性の肺血管肉腫によってDAHをきたした同様の症例は過去に報告されている^{5)~7)}. Wangらは肺転移を有する血管肉腫のケースレビューにおいて、11例中8例で血痰があり、そのうち気管支鏡検査を施行した6例すべてで血性の気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) を認めたことを報告している⁸⁾. 血管成分に富む血管肉腫は、肺病変を生じると高頻度にDAHを起こすと考えられる.

DAHの画像所見は、すりガラス影、浸潤影、粒状影、小葉間隔壁肥厚など、多彩な陰影を呈する。また、DAHの陰影分布は肺野中枢側優位となるのが典型的であり、胸膜直下はスベアされることが多いとされるが⁹⁾¹⁰⁾、本症例では血管肉腫の肺転移病変が肺野末梢側に多発していたため、DAHも胸膜直下を含む肺野末梢側優位に生じたと思われる。悪性腫瘍に伴う肺病変としては癌性リンパ管症も鑑別に挙がる。気管支鏡所見から陰影の主体は肺胞出血と考えられたが、画像所見上は癌性リンパ管症を完全には除外できず、一部で合併・混在していた可能性はある。

肉腫は、肺癌などの上皮性悪性腫瘍に比べて発生頻度が低く、悪性腫瘍全体に占める肉腫の割合は約1%にすぎないが、肉腫のなかでも血管肉腫は1~2%ときわめて

稀である³⁾. 局所に留まる場合では外科治療や放射線治療が施行されることもあるが、肺などへ血行性転移を生じやすく¹¹⁾、発見時にはすでに進行期であることが多い。従来は化学療法に低感受性とされていたが、近年paclitaxelが血管肉腫に対して40~60%の奏効率を示すことが報告されており^{12)~14)}、わが国でも保険適用が認められている。残念ながら本症例では効果が乏しかったが、症例によっては病勢がコントロールできる可能性があるため、試みるべきである。

まとめとして、本症例は胸壁原発血管肉腫の肺転移からDAHをきたした。血管肉腫はきわめて稀な悪性腫瘍だが、肺病変を生じると高頻度にDAHを生じるため、その原因として覚えておくべき疾患である。

謝辞：稿を終えるにあたり、本症例の診療と論文執筆に多大なご協力をいただいた当院内科の妹尾美里先生、臨床検査科の森 智紀臨床検査技師、また、病理細胞診検査結果についてご指導をいただいた広島大学名誉教授の井内康輝先生、JA尾道総合病院病理診断科主任部長の米原修治先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Lara AR, et al. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137: 1164-71.
- 2) Young RJ, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983-91.
- 3) Patel AM, et al. Angiosarcoma in the lung. *Chest* 1993; 103: 1531-5.
- 4) 村瀬公彦, 他. びまん性肺胞出血症例の臨床的検討. *気管支学* 2010 ; 32 : 14-21.
- 5) Saitoh J, et al. Metastatic angiosarcoma of the lung with alveolar hemorrhage. *Jpn J Radiol* 2009; 27: 381-4.
- 6) Pan Z, et al. Diffuse alveolar hemorrhage due to metastatic angiosarcoma of the lung: a case report. *Oncol Lett* 2015; 10: 3853-5.
- 7) Aversa M, et al. A rare cause of hemoptysis. *Respir Med Case Rep* 2014; 13: 48-50.
- 8) Wang H, et al. Clinical and diagnostic features of angiosarcoma with pulmonary metastases: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8033.
- 9) Primack SL, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 295-300.
- 10) Seo JB, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol* 2000; 73: 1224-31.
- 11) Tateishi U, et al. Metastatic angiosarcoma of the lung: spectrum of CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1671-4.
- 12) Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2433-6.
- 13) Penel N, et al. Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Ann Oncol* 2012; 23: 517-23.
- 14) Italiano A, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012; 118: 3330-6.

Abstract

A case of lung metastases of angiosarcoma with diffuse alveolar hemorrhage

Hideto Oshita, Shoko Isoyama, Ayaka Yoshida,
Keiko Osaki, Kohei Kawasaki and Ken Okusaki

Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

An 85-year-old man presented to our hospital with hemoptysis and subcutaneous masses. Unenhanced computed tomography (CT) scan revealed multiple tumors of the chest wall, vertebrae, and ilium. We performed a needle biopsy of a subcutaneous tumor on the left lower back, and a diagnosis of angiosarcoma was made. CT scan also revealed multiple small nodules together with ground-glass opacities bilaterally in the peripheral lung fields. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) was performed with progressively bloody BAL returns. Bronchial brush cytology showed hemosiderin-laden macrophages and atypical spindle-shaped cells, corresponding to metastatic angiosarcoma. We concluded that metastatic lung angiosarcoma was the cause of the diffuse alveolar hemorrhage (DAH). Although angiosarcoma is an extremely rare malignant neoplasm, it frequently leads to DAH originating from pulmonary lesions and should be included in a differential diagnosis of DAH.