

腹腔内出血をきたし発見された脾臓原発血管肉腫の1例

順天堂大学医学部第1外科, 同 第1病理*

菅野 雅彦 那須 元美 塚田 健次 高山 敏夫
北島 政幸 安藤 隆夫 信川 文誠* 梶山 美明
鎌野 俊紀 鶴丸 昌彦

脾臓原発血管肉腫の頻度は非常にまれである。我々は腹腔内出血で発見された脾臓原発血管肉腫の1例を経験した。症例は50歳の女性、主訴は腹痛、ショックで搬入された。腹部CTでは脾臓は腫大し、多数の結節性病変を認めた。また、肝腫大も認め、内部には微小結節性病変を認めた。腹腔穿刺にて血性腹水を認めたため、腹腔内出血の診断で緊急手術を施行した。開腹時、約3,000mlの血液の貯留を認め、脾臓は多数の結節性病変で占居されていた。脾臓破裂も認めため、脾臓摘出術を施行し、肝生検も施行した。摘出標本の免疫組織染色および分子生物学的診断より、脾臓原発血管肉腫と診断した。脾臓原発血管肉腫の予後は非常に悪く、この症例も、術後80病日で肝転移の増大とDisseminated Intravascular Coagulationにて死亡した。脾腫の鑑別診断の際には本症を念頭に置くべきであると考えられた。本邦報告70例の検討とともに症例報告をする。

はじめに

脾臓を原発とする腫瘍は良、悪性を問わず少なく、なかでも血管肉腫はまれである。血管肉腫は内皮性状を有する腫瘍細胞により血管構造を形成するまれな悪性腫瘍で、予後不良な疾患として知られている¹⁾。今回、我々は腹腔内出血を来し発見された脾臓原発の血管肉腫の1例を経験したので本邦70例の検討を含めて報告する。

症 例

患者：50歳，女性

主訴：腹痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：21歳時、右卵巣破裂にて右卵巣摘出術。なお、トロトラスト、塩化ビニルとの接触歴はない。

現病歴：平成12年9月下旬より、時々上腹部痛が出現していた。同年10月10日、夕食後より突然、上腹部に激痛が出現し、当院救急外来受診となった。

入院時現症：眼瞼結膜は蒼白で、血圧90/40 mmHg、脈拍86回/分、体温36.7度であった。腹部は膨満し著明な圧痛を上腹部に認め、反跳痛および筋性防御を認めた。

入院時検査所見：白血球数10,900 μ g/lと上昇、ヘモグロビン6.6g/dl、ヘマトクリット20.3%と著明な貧血が見られ、血小板数も7.3万 μ g/lと減少をしていた。血清生化学検査では、TP4.3g/dlと低下、GOT48IU/lと軽度上昇、また血糖値228mg/dlと上昇を認めた。そのほか有意な異常値を認めなかった。

腹部単純X線像：Flank Stripe Sign, Ground Glass Signを認め、腹水貯留が考えられた。

腹部CT像：腹腔内に多量の腹水の貯留を認め、脾臓は腫大し、辺縁および内部には1~2cm大の造影効果の弱い多数の結節性病変を認めた。また、肝腫大も認め内部には1~3mm大の微小結節像が多数認められた (Fig. 1)。

腹腔穿刺にて血性腹水を認めたため、腹腔内出血の診断で、緊急開腹手術を施行した。

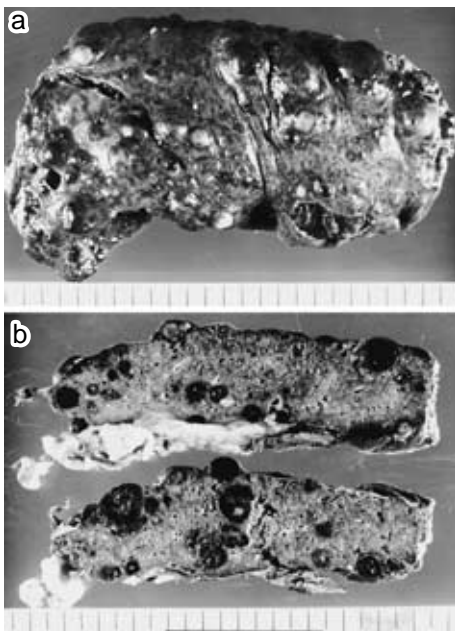
術中所見：開腹時、腹腔内には3,000mlの凝血塊を伴った血性腹水を認め、脾臓は1~2cm大の

<2003年6月25日受理> 別刷請求先：菅野 雅彦
〒113 8421 東京都文京区本郷2 1 1 順天堂大学
医学部第1外科

Fig. 1 Abdominal CT image showed hepatosplenomegaly with nodular formation. A amount of ascites was recognized in peritoneal cavity.

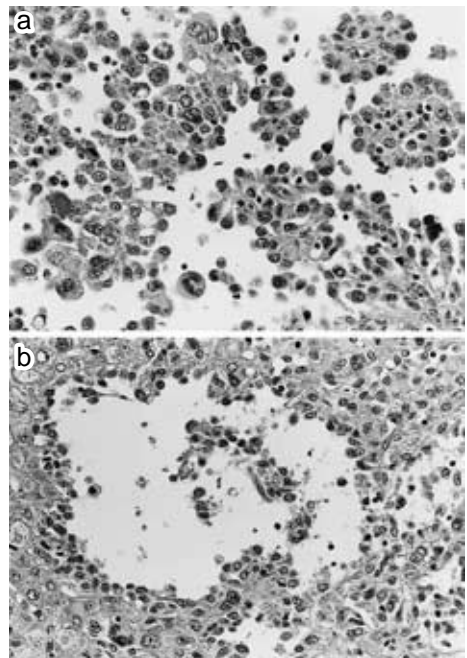


Fig. 2 Macroscopic view. (a) The spleen measures 13 × 6.5 × 3.5cm. Multiple variably hemorrhagic nodules measuring 2cm in the largest diameter were on surface of spleen. Some hemorrhagic nodules had ruptured and were associated with hemoperitoneum. (b) Cut surface of spleen seemed spongiform. The splenic sinuses were dilating.



多数の結節性病変で占居され、破綻した結節性病変から出血を認めたため脾臓摘出術を施行した。また、肝臓表面は平滑であったが色調がややまだ

Fig. 3 (a) Histological findings of the spleen. Splenic sinus endothelial cells were enlarged. Increasing of nucleocytoplasmic ratio and atypical nuclear were recognized in splenic sinus endothelial cells. The spleen was almost replaced by these sinus endothelial cells. (HE, ×200) (b) Histological findings of the liver. Multiple punctuate lesions which seemed as petechiae were recognized in the liver biopsy specimen. There were many structures which seemed as dilated liver sinus in the liver. The atypical endothelial cells were recognized in these structures. (HE, ×200)

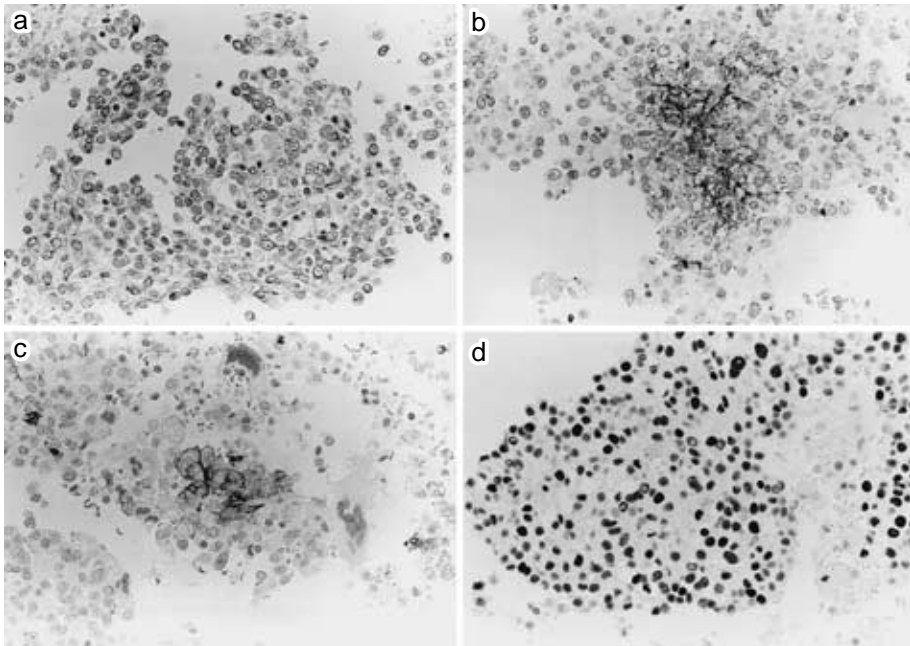


らであり全体的に腫大していた。血液疾患や代謝性疾患も否定できないため肝生検も合わせて行った。

摘出標本所見：脾臓は全体に赤色を呈し、組織は脆弱で、大きさ 13 × 6.5 × 3.5cm であった。2cm までの大小不同な結節様血腫が多発し、一部のものは破綻していた (Fig. 2a)。断面は、スポンジ様で、脾洞構造の拡張を認めた (Fig. 2b)。

病理組織所見：脾臓では、類洞内皮細胞は腫大し、核細胞質比の増加と核の異型を認めた。この類洞内皮細胞が脾臓全体に置換性に増生していた (Fig. 3a)。肝生検検体では、点状の出血斑様病変

Fig. 4 Immunohistochemical studies in spleen. Tumor cells were positive for Vimentin (a, $\times 200$) anti Factor VIII (b, $\times 200$), and CD34 (c, $\times 200$) (d) PCNA stain showed that the labeling index of PCNA was around 90% ($\times 200$)



が多発し、異型のある内皮細胞のみられる拡張した類洞様の構造が多数認められた (Fig. 3b)。

免疫組織学的所見：類洞内の腫瘍細胞は、間葉系のマーカーである Vimentin および血管内皮に特異性のある抗 Factor VIII 抗体、CD34 で陽性に染まり、血管肉腫と診断された (Fig. 4a, b, c)。また、増殖のマーカーである Proliferating cell nuclear antigen (以下、PCNA) のラベリング、インデックスは 90% であった (Fig. 4d)。

分子生物学的診断：腫瘍の発生、進展様式の解析目的に、既知の癌抑制遺伝子および細胞増殖に関する遺伝子を含む 8 遺伝子における計 16 個の Microsatellite Marker (Table 1) を用いて Polymerase chain reaction (以下、PCR) を行い、脾臓と肝臓の腫瘍組織の Loss of heterozygosity (以下、LOH) の検討を行った。脾臓と肝臓のいずれの腫瘍組織においても 8 番、9 番、13 番、17 番の 4 つの染色体腕上で LOH を認めた (Fig. 5)。なお、3 番、5 番、11 番、16 番の染色体腕上では、LOH を認めなかった。また、いずれのマーカーでも rep-

Table 1 Microsatellite markers used in the LOH analysis

Chromosome	Gene	Microsatellite markers
3p	FHIT	3S1234, 3S1293
5q	APC	5S346, 5S644
8p	Unknown	8S133, 8S264
9p	p16	9S1748, 9S1752
11q	MEN-1	11S29, INT-2
13q	R B1	13S166, 13S171
16q	Unknown	16S261, 16S265
17p	p53	17S786, TP53

FHIT : Fragile histidine triad gene

APC : Adenomatous polyposis coli gene

MEN-1 : Multiple endocrine neoplasia-I

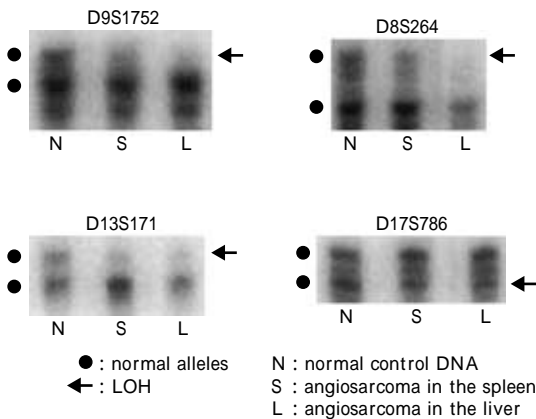
RB1 : Retinoblastoma 1 gene

lication error は認めず、Microsatellite instability (以下、MSI) は見られなかった。

以上の臨床所見および病理学的所見より、本症例は肝転移を来した脾臓原発血管肉腫と診断した。

術後経過：術後経過良好で、術後第 31 病日に退

Fig. 5 LOH on chromosome arms 8p, 9p, 13q, and 17p were detected in both splenic and hepatic angiosarcoma.



院 術後第 55 病日に腹部膨満感が増強し再入院となった。その後、Disseminated intravascular coagulation(以下、DIC)状態を来し、肝転移の増大と DIC 増悪にて肝不全に陥り、第 80 病日で死亡した。

剖検所見：肝重量は、2,890g で、肝内全域にわたり血液を大量に含むスポンジ状の腫瘍組織が広汎に認められた。また、肉眼的には骨転移は確認できなかったが、鏡検にて、脾原発巣、肝転移巣と同様の組織が骨髓内に散在していることを認めた。

考 察

脾臓原発の腫瘍はまれで、脾臓原発の悪性腫瘍はさらにまれである²⁾。血管肉腫は内皮性状を有する腫瘍細胞により血管構造を形成するまれな悪性腫瘍で、その発生頻度は全肉腫中 1% 以下とされている¹⁾。好発部位は皮膚および軟部組織で、この他乳腺、肝、骨などにみられるが、脾臓原発はわずか 4% である¹⁾。

脾臓原発血管肉腫の本邦報告は、我々が 2002 年まで医学中央雑誌を基に検索しえた限り自験例を含めて 70 例であった (Table 2)。男女比は 39 : 31 で、年齢は 20 歳から 80 歳、平均 53.7 歳であった。各種画像診断の発達により、脾臓に発生した腫瘍の存在診断は容易となったが、血管肉腫では画像診断上の特徴的な所見は少なく、病変の広が

Table 2 Seventy cases of splenic angiosarcoma reported in Japan

Male : Female	39 : 31
Age	20 ~ 80 (mean 53.7)
Preoperative correct diagnosis	4 (5.7%)
Chief complaint	
Left hypochondrial pain or Abdominal pain	24 (34.2%)
Abdominal distention	10 (14.3%)
Left hypochondrial mass	5 (7.1%)
Total operation cases	48 (68.6%)
Splenectomy	44 (62.9%)
Prode laparotomy	4 (5.7%)
Spontaneous rupture	17 (24%)
Splenectomy	16 (22.9%)
Inoperable case	1 (1.7%)
Total metastasis cases	56 (80%)
Liver	51 (72.9%)
Bone and/or Bone marrow	25 (35.7%)
Lung	21 (30%)
Lymph nodes	9 (12.9%)
1 year survival rate	11 (15.7%)
Average survival period	7.4 month (a few days ~ 3 year 5 month)

りや浸潤の有無などの質的診断は依然として困難である^{3,4)}。術前に画像診断から血管肉腫を診断しえた症例は 4 例 (5.7%) のみであり、いずれも血管造影を含め総合的に診断されたものであった。主訴は、左上腹部痛または腹痛 (34.2%)、腹部膨満感 (14.3%)、左上腹部腫瘍 (7.1%) などであるが、いずれも脾腫に基づく症状であり、脾腫が進行してから自覚症状が現れるために、かなり進行した状態で発見されることが多い⁵⁾。一方、急速な破壊性増殖の結果、しばしば脾破裂による腹腔内出血を引き起こすことが特徴的である⁶⁾。その頻度は約 30 ~ 34% と報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。我々の集計した本邦報告 70 例では 17 例 (24%) に脾破裂がみられた。

血管肉腫の転移経路は血行性転移が主であり、遠隔転移率はこれまでの報告によれば約 52 ~ 84% である^{8,10,11)}。転移臓器は肝臓が最も多い。本邦報告 70 例中でも 56 例 (80%) に肝、骨、肺、リンパ節のいずれかに転移がみられ、特に肝臓には 51 例 (72.9%) と高頻度であった。血管肉腫は血管内皮細胞由来であり、かつ増殖速度が速いた

め、腫瘍細胞は比較的早い時期から容易に血管内を循環し、脾静脈から血流を豊富にうける肝や肺などに容易に転移すると考えられている⁶⁾。

また、血液学的に DIC を合併する報告例も散見され⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾、本症例も DIC をきたしていた。

病理組織学的に、血管肉腫は内皮細胞への分化に伴う腫瘍性血管形成像が特徴とされている⁴⁾¹³⁾。この血管形成像にはさまざまなパターンが見られるが、大野ら¹³⁾は形態学的にこれらを毛細血管型、類洞型、低分化型に分類している。自験例は、類洞型であった。また、多様性に富む血管肉腫の診断には免疫組織学的な検討が必要とされる。自験例では、間葉系のマーカーである Vimentin、および血管内皮細胞のマーカーである抗 Factor VIII 抗体と CD34 が陽性を示した。また、PCNA のラベリングインデックスが 90% で、増殖が活発であることが示された。

治療法は発見次第直ちに摘脾術を施行することが推奨されている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾が、摘脾による血管肉腫の根治性は低い。しかし、脾破裂は腫瘍径の大きさによらないとする報告もあり⁸⁾、またいったん破裂すると大量出血、ショック状態となり全身状態の悪化をまねく可能性も大きいので、摘脾は破裂を回避できるという意味で有効とされている⁶⁾。また、IL-2 を含めた化学療法や放射線療法が著効した報告は認めなかった。

血管肉腫の予後は非常に不良であり、脾破裂後に摘脾を施行した症例での平均生存期間は 4.4 か月であり、脾破裂なく摘脾を施行した症例でも平均生存期間は 14.4 か月であったとの報告もある¹⁴⁾。我々の集計した本邦報告の平均生存期間は 7.4 か月であり、1 年生存率は 15.7% であった。

血管系由来の腫瘍は組織学的所見が極めて複雑かつ多様であり、しばしば多臓器にわたって存在するため病変が複数臓器に同時多発したものか、一臓器から転移したものかは容易には決定しがたく、原発臓器の同定にも慎重を要する。

血管肉腫が肝臓と脾臓に存在する場合そのいずれが原発かを決定する上で以下のような鑑別点が指摘されている。1) 原発臓器には最大の腫瘍が認められる¹⁵⁾、2) 原発臓器の腫瘍はびまん性であ

り転移巣は結節性である¹⁶⁾、3) 肝臓原発例の脾臓転移は極めて少なく脾臓原発例の肝転移は高頻度である⁷⁾⁸⁾¹⁷⁾、4) 肝臓原発ではトロトラスト、塩化ビニルなどとの接触がしばしばみられるが脾臓原発ではほとんどない¹⁷⁾、5) 肝臓原発では小児例がかなりの数を占めるのに対して脾臓原発ではほとんど成人例であるなどである⁷⁾¹⁷⁾。

分子病理学的解析の進歩に伴い、腫瘍に特徴的な LOH の同定。また、腫瘍発生、進展に伴い、LOH の蓄積、進展が認められることが明らかにされてきた¹⁸⁾。これらを応用し、病変部位間で、LOH のパターンを解析することにより、多重癌か転移か多発かなどの決定も可能となってきた¹⁸⁾。

自験例では、脾臓に最大かつび慢性の病変を認め、上記薬物との接触歴を持たない成人例であること、また分子病理学的解析において、脾臓病変部と肝臓病変部で LOH のパターンが一致していることから、単一クローン由来であり、一臓器から転移したものと考えられた。以上のことより、肝転移をきたした脾臓原発の血管肉腫と考えた。

海外の報告を含め、自験例のように分子病理学的検討を行った報告はない。自験例では、p53 遺伝子をはじめとする癌抑制遺伝子および細胞増殖に関する遺伝子の既知の 3 遺伝子を含む 4 つの遺伝子で変異を認めており、悪性度が高いことも示された。今後、症例を重ねることによって、分子病理学的検討より血管肉腫の病態がより一層明らかになることが期待される。

以上より、外科的切除が脾血管肉腫に対する唯一の治療手段であるが、診断時の転移の有無にかかわらず、その根治性は低いといわざるをえない。また、有効な集学的治療法も確立されていないため、予後不良であり、脾腫および脾腫瘍の鑑別診断の際には、常に脾血管肉腫を念頭に置くべきであると考えられた。

本論文の要旨は第 56 回日本消化器外科学会総会 (2001 年 7 月秋田) において発表した。

文 献

- 1) Enzinger FM, Weiss SW: Angiosarcoma. Soft tissue tumors. 3rd Edition. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1995, p641-658

- 2) Bostick WL : Primary splenic neoplasms. Am J Pathol 21 : 1143 1165, 1945
- 3) 山下晋矢, 本啓一郎, 勝又健次ほか: 診断に難渋した脾腫瘍の1例. 腹部画像診断 15 : 522 528, 1995
- 4) Falk S, Krishnan J, Meis JM : Primary angiosarcoma of the spleen. Am J Surg Pathol 17 : 959 970, 1993
- 5) 吉龍正雄, 中尾量保, 仲原正明ほか: 著明な貧血, 血小板減少を来した脾原発血管肉腫の1例. 日臨外会誌 59 : 1109 1113, 1998
- 6) 池田真浩, 渡辺 透, 佐々木正寿ほか: 脾血管肉腫の1治験例. 消外 21 : 493 498, 1998
- 7) Montemayor P, Caggiano V : Primary Hemangiosarcoma of the spleen associated with leukocytosis and abnormal spleen scan. Int Surg 65 : 369 373, 1980
- 8) Autry JR, Weitzner S : Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. Cancer 35 : 534 539, 1975
- 9) Winde G, Sprakel B, Bosse A et al : Rupture of the spleen caused by primary angiosarcoma. Eur J Surg 157 : 215 217, 1991
- 10) 平崎照士, 都崎和美, 岡咲博昭ほか: 脾原発血管肉腫の1剖検例. 癌の臨 40 : 211 216, 1994
- 11) Lazarus JA, Marks MS : Primary malignant tumors of the spleen. Am J Surg 71 : 479 490, 1946
- 12) 湯尾 明, 武藤良知, 山口 潜ほか: DICに対するヘパリン療法が著効を奏した脾原発血管肉腫の1剖検例. 臨血 28 : 951 955, 1987
- 13) 大野 毅, 池田陽一, 江崎卓弘ほか: 脾臓自然破裂, 腹腔内出血にて発見された脾臓原発血管肉腫の1例. 日消外会誌 30 : 1952 1956, 1997
- 14) Vriese LD, Coster DM, Noyez D : Angiosarcoma of the spleen case report and review of literature. Acta Chir Belg 89 : 46 48, 1989
- 15) Gupta TD, Coombes B, Brasfield RD : Primary malignant neoplasms of the spleen. Surg Gynecol Obstet 120 : 947 960, 1965
- 16) Silverman ML, Federman M, O Hara CJ : Malignant hemangioendothelioma of the spleen. Arch Pathol Lab Med 105 : 300 304, 1981
- 17) 森脇昭介, 三亀 宏, 篠原 徹ほか: 肝・脾血管内皮腫 剖検例と文献的考察. 癌の臨 20 : 561 571, 1974
- 18) 藤井博昭: Loss of heterozygosity (LOH) 解析によるヒト腫瘍クローンの発育進展に関する研究を中心として. 順天堂医 46 : 394 407, 2001

A Case of the Splenic Angiosarcoma with Intraperitoneal Hemorrhage

Masahiko Sugano, Motomi Nasu, Kenji Tsukada, Toshio Takayama, Masayuki Kitajima, Takao Ando, Bunsei Nobukawa*, Yoshiaki Kajiyama, Toshiki Kamano and Masahiko Tsurumaru
First Department of Surgery and First Department of Pathology*,
Juntendo University School of Medicine

Primary splenic angiosarcoma is extremely rare. Seventy cases of primary splenic angiosarcoma have been reported in Japan. We experienced a case of spontaneously ruptured splenic angiosarcoma. A 50-year-old woman with abdominal pain and hemorrhagic shock was transported by ambulance to our hospital. Abdominal CT showed splenomegaly with multiple nodules, and hepatomegaly with small nodules. Bloody ascites was recognized by abdominal needle aspiration. An emergency operation was performed to her who was diagnosed massive intraperitoneal hemorrhage. On entering the abdominal cavity, about 3,000 ml of bloody ascites and multiple nodules in the spleen were recognized. Splenectomy was performed because of bleeding from the ruptured spleen. A liver biopsy was also done. The immunohistochemical and the molecularbiological examinations revealed angiosarcoma of the spleen associated with liver metastasis. The patient succumbed 80 days after the operation due to disseminated intravascular coagulation. A probable differential diagnosis of angiosarcoma must be kept in mind for splenomegaly.

Key words : angiosarcoma, splenic tumor, Loss of heterozygosity

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1688 1693, 2003]

Reprint requests : Masahiko Sugano First Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine
2 1 1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 8421 JAPAN