日消外会誌　38（2）：202～207，2005年

症例報告

# Recombinant interleukin-2療法が有効であった脾原発血管肉腫の１例

福井大学医学部第２外科，同　附属病院病理部*

土居　幸司　　吉田　　誠　　中村　誠昌　　松村光誉司
打波　　大　　田中　國義　　今村　好章*

脾原発血管肉腫はまれな疾患で極めて予後不良である．今回，われわれは脾原発血管肉腫の切除後に転移巣に対しrecombinant interleukin-2（rIL-2）を投与したところ，肝転移巣および転移リンパ節において奏功を認めることができ，rIL-2の有用性が伺われた．症例は52歳の女性で，2002年9月，巨大な脾腫瘍に対し脾摘術を行い血管肉腫の診断を得た．術中多発肝転移を認めたため，これに対しrIL-2の肝動注を行ったところ転移巣は著明に縮小した．2003年3月，肝十二指腸間膜リンパ節に転移を認め，rIL-2の持続静注療法を行ったところ転移巣は著明に縮小した．2003年5月，脳転移と思われる病巣が出現し脳外科にて摘出手術を行ったが切除標本からは血管肉腫の所見は得られず転移とは断定できなかった．術後，肝転移巣と副腎転移巣が増大したが，副作用のためrIL-2療法が続けられず，2003年9月死亡した．

## はじめに

脾原発の血管肉腫はまれな疾患で，急速に増大転移するため極めて予後不良である．今回，われわれは脾原発の血管肉腫の切除後に，転移巣に対しrecombinant interleukin-2（rIL-2）を連日投与し有効性を認めたことから，約1年の生存を得た症例を経験したので報告する．

## 症　例

患者：52歳，女性

主訴：体重減少，腰痛

既往歴，家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成14年7月ごろより全身倦怠感を生じ，8月20日体重減少，腰痛を主訴に近医受診．CT上脾臓に巨大な腫瘤を認め，悪性リンパ腫疑いで9月9日当院紹介入院となった．

入院時現症：体温36.0℃，血圧110/70mmHg，脈拍70/分．貧血，黄疸所見なし．左上腹部に巨大な腫瘤を触れた．表在リンパ節の腫大を認めなかった．

入院時検査所見：軽度の貧血と白血球増多，CRP上昇などの炎症所見を認めた．

腹部CT所見：脾臓に巨大な嚢胞状の病変を認めた．また，肝臓にも周囲のみに造影効果を伴う多発性の低吸収域を認めた（**Fig. 1**）．

9月18日，診断および治療の目的で脾摘術を施行した．

手術所見：腹腔内に癒着や，腹水を認めなかった．脾臓に巨大な嚢胞状の腫瘤が存在し，肝臓には複数の硬結を触れた．

切除標本：脾臓は2,530gで，腫瘤は巨大な嚢胞状の血腫であったが，嚢胞壁の一部に充実性の病変を認めた（**Fig. 2**）．

病理組織所見：充実性の病変部に，異型性を示す細胞による異常な管腔形成が認められた．免疫染色では血管内皮マーカーである第VIII因子関連抗原，CD31，およびCD34が陽性で，間葉系マーカーのビメンチンも陽性であったことから，血管肉腫と診断された（**Fig. 3**）．

肝の病変は血管肉腫の転移と診断し，平成14年11月5日よりrIL-2（テセロイキン）70万単位/日の肝動注を1か月間行った．12月のCTでは肝転移巣は50%以下に縮小していたため有効と判断し（**Fig. 4**），その後さらに1か月肝動注を継続し

<2004年9月22日受理>別刷請求先：土居　幸司
〒910-1193　福井県吉田郡松岡町下合月23―3　福井大学医学部第2外科

**Fig. 1** Abdominal CT at the admission showed a huge cystic lesion in the spleen and multiple low density lesion in the liver.

**Fig. 2** Macroscopic findings of resected specimen. The splenic cystic lesion contained much blood and partially consisted of solid lesion.

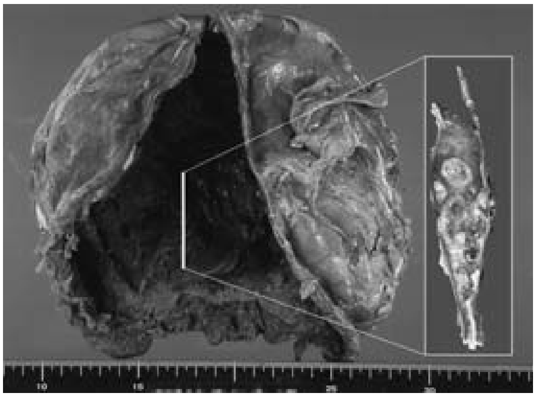
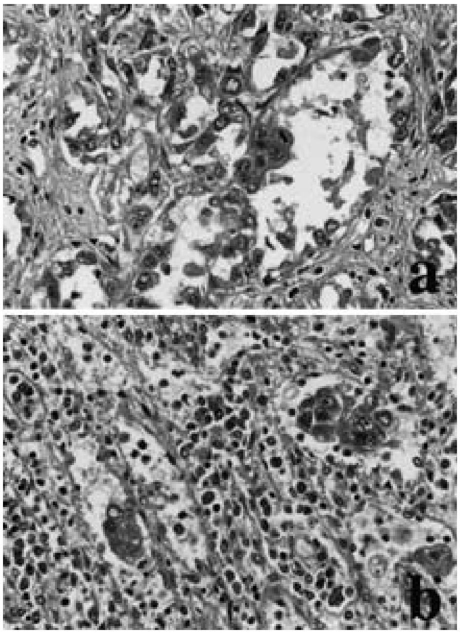


**Fig. 3** Microscopic findings. The neoplastic growth of spindle-shaped atypical cells showing cellular pleomorphism were recognized. Slit-like spaces were seen (a). The tumor cells invaded into the surrounding sinuses (b). These findings are consistent with angiosarcoma.




た. 平成15年1月, 腰椎転移を認めたため1月14日からrIL-2の持続静注療法に切り替え, 腰椎への放射線治療も行った. 2月15日いったん退院し, 外来にて経過観察していたが, 3月26日のCTで肝転移巣は増大しないものの肝十二指腸間膜リンパ節に転移を認めた. このため3月28日再入院し, rIL-2持続静注を再開したが白血球増多や全身倦怠感などrIL-2の副作用と思われる症状を伴い度々の中断を余儀なくされた. 5月ごろより左半身麻痺が出現し, MRI上脳転移と思われる病巣を認めた(**Fig. 5a**). 腹部CTでは肝十二指腸間膜リンパ節は著明に縮小し(**Fig. 6**), 肝転移も増大傾向がないため, 5月29日開頭による腫瘍摘出を行った. 腫瘍は被膜に覆われた血腫で脳実質に癒着していた. 可及的に切除されたが, 摘出材料から血管肉腫の病理所見が得られず, 転移と診断しえなかった(**Fig. 5b**). 術後, 神経症状は著明に改善したが, 開頭手術に伴いrIL-2が1か月以上休薬したこともあり, 6月のCTでは肝転移巣の増大と副腎転移を認めた. rIL-2を再開したが, 治療抵抗性の全身倦怠感, 白血球増加, 嘔吐などの副作用が強く, 投薬の継続が不可能となり, 平成15

**Fig. 4**　CT showed simultaneous multiple liver metastases. After hepatic arterial infusion of rIL-2, metastatic lesions markedly decreased in size.

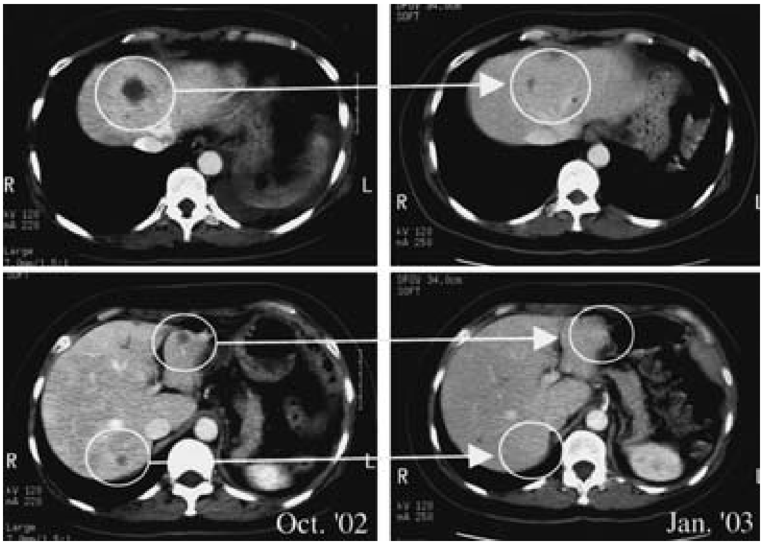
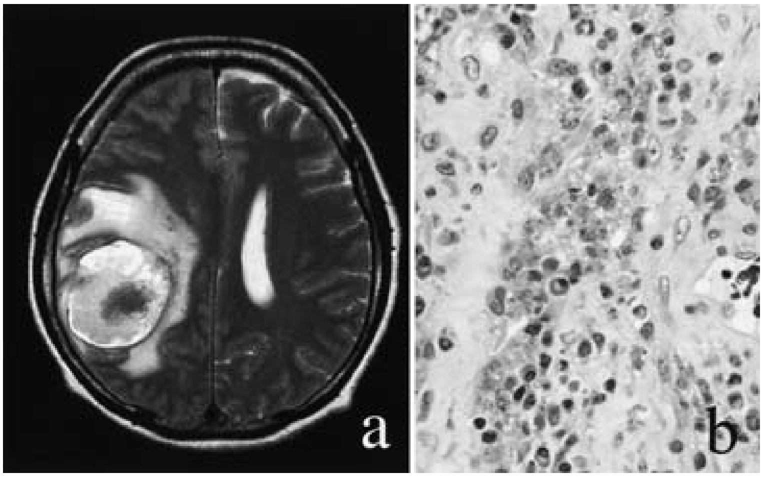



**Fig. 5**　T2-weighed MRI showed a brain tumor（a）. Microscopically, there were many foamy cells and plasma cells. Hemosiderin-laden macrophages were scatterd. No neoplastic change was detected（b）.




年9月2日死亡した．

## 考　察

脾原発の血管肉腫はまれな疾患で，本邦での報告はわれわれが2003年までの医学中央雑誌で検索しえた限りでは自験例を含め71例であった（重複例と思われるものを除く）．そのうち会議録を除いた37例について調べたところ，男女比は1：1.2，平均年齢は52.6歳（20～80歳）であった．主訴は腹痛，腹部膨満，全身倦怠感などで，多くが著明な脾腫を呈していた．なお，脾臓の平均重量は932gで，本症例の2,530gは今回調べた中では最大であった．血液検査では貧血や白血球増加，

**Fig. 6** CT showed the lymph node metastases in the hepatoduodenal ligament. After continuous venous infusion of rIL-2, the lesions were decreased in size.

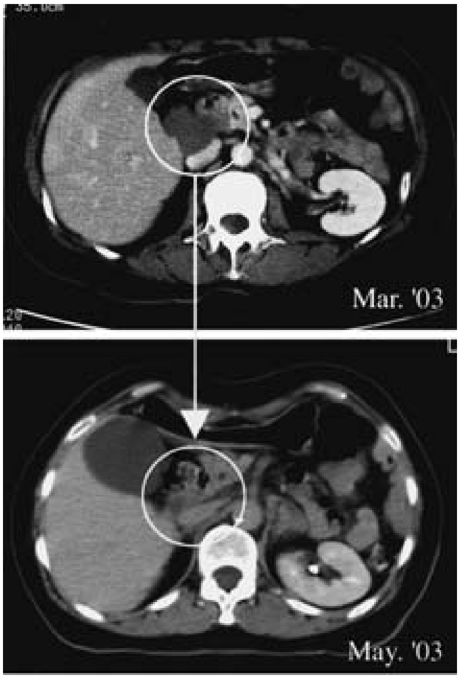



**Table 1** Clinical features of primary splenic angiosarcoma in Japanese literature (37 cases)

| Male：Female | | 17：20 |
|---|---|---|
| Age | | 20 ～ 80 (mean 52.6) |
| Splenectomy | | 22 (59.4%) |
| Weight of spleen | | 50 ～ 2,530g (ave. 931.9g, n = 27) |
| Symptom | Abd. pain | 15 (40.5%) |
| | Abd. fullness | 6 (16.2%) |
| | Malaise | 4 (10.8%) |
| Peripheral blood | Anemia | 24 (64.9%) |
| | Leukocytosis | 16 (43.2%) |
| | DIC | 11 (29.7%) |
| Metastasis cases | Total | 31 (83.8%) |
| | Liver | 29 (78.4%) |
| | Bone | 17 (45.9%) |
| | Lung | 11 (29.7%) |
| | Lymph nodes | 8 (21.6%) |
| Spontaneous rupture | | 8 (21.6%) |
| 1 year survival rate | | 17.7% (n = 31) |
| Average survival period | | 9.5 month (n = 31) |

DIC を示すことが多かった．経過中転移が認められたものは 31 例で（83.8%），肝が最も多く 29 例（78.4%），以下，骨 17 例，肺 11 例となっていた（**Table 1**）[1)～36)]．高率に転移をきたすため予後は極めて悪く，予後が記述された症例での平均生存期間は 9.5 か月であった．特に，脾破裂をきたした場合は予後不良と言われている．今回の集計でも脾破裂後に脾摘を行った場合の術後平均生存期間は 4.5 か月で，破裂前に脾摘ができた場合の平均生存期間 22.9 か月に比べ予後不良であった．このため速やかな脾摘術が望まれる．また，転移が診断時から認められた場合は平均生存期間が 4.5 か月で，認められなかった場合の 14.2 か月に比べ予後不良であった（**Table 2**）．

本疾患の特徴的な画像所見としては，超音波検査における微小な管腔構造[7)8)25)]，CT では不均一に造影される low density area などが報告されているが[7)12)25)27)32)34)]，今回の症例では巨大な血腫を形成していたため均一な嚢胞状の腫瘍を呈しており術前に診断を得ることは困難であった．

病理診断には免疫染色が有用で，血管内皮マーカーである第 VIII 因子関連抗原，CD31，CD34，および間葉系マーカーのビメンチンなどが陽性となり，上皮系や神経系のマーカーは陰性とされる[23)35)]．本例も 3 種類の血管内皮マーカーがすべて陽性で，血管肉腫と確定診断できた．一方，分化の程度や異型度により種々のマーカーが発現する可能性も指摘されている[35)]．本例も cytokeratin が陽性であった．

転移巣に対する治療として化学療法が試みられることが多いが，ほとんど効果は認められていない[13)17)18)22)31)]．唯一効果の期待できる薬物として rIL-2 があるが，脾原発の血管肉腫に対して rIL-2 療法が行われた例はまだ少なく奏功例もなかった[31)33)]．一方，皮膚科領域では rIL-2 療法は手術や放射線療法と併せて局注・動注・静注が行われ，

**Table 2**　Prognosis of primary splenic angiosarcoma in Japanese literature（31 cases）

| Prognosis（n = 31） | | Average survival period（month） | 1 year survival rate（%） |
|---|---|---|---|
| | | 9.5 | 17.7 |
| Prognosis after splenectomy | Spleen not ruptured（n = 11） | 22.9 | 60.6 |
| | Spleen ruptured（n = 8） | 4.5 | 0 |
| Prognosis after operation or admission | No metastasis recognized on admission or operation（n = 15） | 14.2 | 25.7 |
| | Metastasis recognized on admission or operation（n = 16） | 4.5 | 9.3 |

集学的治療による奏功率は63.2% とも報告されており標準的な治療法となっている[37)～40)]．今回の症例はrIL-2の動注および静注の連日持続投与が奏功し，また他の抗癌剤を一切使用していないことから，rIL-2が生存期間の延長に寄与したと考えている．しかし，副作用により投与の中断を余儀なくされた．rIL-2の副作用として発熱，全身倦怠感，悪心，嘔吐，体液貯留，血液障害，精神障害などがあり，これらの予防法を含めた効果的なrIL-2の投与法の確立は本疾患の予後を改善する可能性があると思われた．

## 文　献


1）Taki I, Sayama Y, Oda T：Primary sarcoma of spleen. Med J Osaka Univ **6**：425―439, 1955
2）湯本東吉，原　泰寛，木村正治ほか：脾原発内皮腫の一例．癌の臨　**10**：766―776, 1964
3）北条　稔，藤井陽三，田中義文ほか：脾臓原発悪性血管内皮腫の1剖検例．臨血　**8**：597―605, 1967
4）飯塚　穣：脾の血管肉腫の1例．日立医会誌　**12**：53―56, 1968
5）山形尚正，土田　博，津島恵輔ほか：脾臓原発性血管肉腫の1例．外科診療　**15**：1001―1004, 1973
6）中澤正樹，花田　尚，中村治雄ほか：DICを合併した脾原発血管肉腫の1症例．臨血　**22**：1558―1564, 1981
7）小林伸行，佐崎　章，高島澄夫ほか：脾原発血管肉腫の1例．臨放線　**27**：839―842, 1982
8）冬広雄一，樽谷英二，橋本　仁ほか：原発性脾血管肉腫の1例．癌の臨　**28**：1290―1294, 1982
9）長谷川祐，池田　洋，並川玲子ほか：脾血管肉腫の一剖検例．癌の臨　**31**：1744―1749, 1985
10）森内幸美，上平　憲，嶋田定嘉ほか：脾原発血管肉腫の1症例．診断と治療　**74**：917―920, 1986
11）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
12）大野浩司，藤田正人：巨大なSplenic hemangiosarcoma例．日独医報　**33**：226―227, 1988
13）林　恒司，小田淳郎，根来寿郎ほか：広範な肝転移をきたしたと考えられる脾血管肉腫について．臨放線　**33**：1137―1140, 1988
14）政所節夫，有馬純孝，二見喜太郎ほか：脾原発血管肉腫の1症例．臨外　**44**：421―424, 1989
15）澄川　学，小川東明，今本　惇ほか：脾原発性血管肉腫の1症例．外科　**52**：643―646, 1990
16）西川祐司，徳差良彦，稲垣光裕ほか：多発性微小肺転移に起因する肺出血により死亡した脾原発血管肉腫の1例．病理と臨　**8**：1303―1307, 1990
17）佐藤由紀夫，近藤祐一郎，小原勝敏ほか：脾原発と考えられた転移性胃血管肉腫の1例．Gastroenterol Endosc　**33**：751―757, 1991
18）杉江茂幸，西川秋佳，吉見直己ほか：血管肉腫の2例．日臨細胞会誌　**30**：564―570, 1991
19）西口弘恭，清水俊寿，大村　誠ほか：脾原発実質性腫瘍―CTおよび動脈造影を中心として―．臨放線　**36**：1563―1568, 1991
20）Hayasaka K, Saitoh Y, Imamoto T et al：Case report of malignant splenic tumor. Radiat Med **10**：65―69, 1992
21）廻　俊一，中島康雄，上田晶義：内頸静脈と脾臓にみられた血管肉腫の1例．日口腔外会誌　**38**：1315―1316, 1992
22）Miyata T, Fujimoto Y, Fukushima M et al：Spontaneous rupture of splenic angiosarcoma：A case report of chemotherapeutic approach and review of the literature. Surg Today **23**：370―374, 1993
23）Takato H, Iwamoto H, Ikezu M et al：Splenic hemangiosarcoma with sinus endothelial differentiation. Acta Pathol Jpn **43**：702―708, 1993
24）加藤明之，平野　誠，村上　望ほか：脾原発血管肉腫の1例．臨外　**48**：1607―1610, 1993
25）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
26）菊地　充，遠藤重厚，桑田雪雄：脾血管肉腫の破裂から腹腔内出血をきたした1例．日腹部救急医

会誌　15：1233―1236, 1995
27）山下晋矢，山本啓一郎，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
28）星乃光有，有富　聡，吉田　理：広範な肝転移をきたしたと考えられる脾血管肉腫の一例．天草医会誌　9：35―39, 1995
29）塚山正市，酒井信光，高屋　潔ほか：巨大な脾血管内皮腫の一部に血管肉腫が併存した1症例．仙台病医誌　16：63―66, 1996
30）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
31）吉龍正雄，中尾量保，仲原正明ほか：著明な貧血，血小板減少をきたした脾原発血管肉腫の1例．日臨外会誌　59：1109―1113, 1998
32）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
33）中井啓輔，立山健一郎，尾関　豊：脾血管肉腫の1例．日臨外会誌　59：795―801, 1998
34）中川国利，阿部　永，鈴木幸正ほか：脾血管肉腫の1例．臨外　53：387―390, 1998
35）大久保和隆，土田明彦，飯岡佳彦ほか：脾臓血管肉腫の1例．外科　63：1014―1018, 2001
36）鈴木　温，関下芳明，塩野恒夫ほか：脾原発血管肉腫破裂の1例．日臨外会誌　64：194―197, 2003
37）Wakisaka M, Fuwa N, Ito Y et al：Recurrent angiosarcoma effectively treated with superselective continuous intra-arterial injection of recombinant interleukin-2 combined with radiotherapy. Int J Clin Oncol 3：396―399, 1998
38）大久保暁司，青木　律，糸井由里恵ほか：悪性血管内皮細胞腫の1例 r-IL2 を含めた集学的治療を行った MHE の長期生存例．Skin Cancer　16：196―200, 2001
39）名嘉眞武国，濱田尚宏，辛島正志ほか：頭部血管肉腫の1例報告と久留米大学皮膚科における血管肉腫12例（1985～2001年）の臨床的検討．臨皮　57：231―236, 2003
40）池田重雄，井上　靖：皮膚血管肉腫に対する IL-2 を組み込んだ集学的治療―イムネース研究会3年間のまとめ―．Skin Cancer　10：415―419, 1995

## A Case of the Primary Splenic Angiosarcoma Effectively Treated with Recombinant Interleukin-2

Koji Doi, Makoto Yoshida, Tomoaki Nakamura, Mitsuyoshi Matsumura,
Masaru Uchinami, Kuniyoshi Tanaka and Yoshiaki Imamura*
Second Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui
Department of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital*

Primary splenic angiosarcoma is a rare neoplasm with a dismal prognosis. We report a case of primary splenic angiosarcoma effectively treated with recombinant interleukin-2（rIL-2）after splenectomy. A 52-year-old woman with a huge splenic tumor underwent splenectomy in September 2002. The resected tumor was diagnosed pathologically as angiosarcoma. For simultaneous multiple liver metastases, we initiated continuous hepatic arterial injection with rIL-2. After 1 month of treatment, liver metastases had decreased markedly in size. In March 2003, lymph node metastases were detected developing in the hepatoduodenal ligament. Continuous intravenous injection of rIL-2 gradually decreased lesion size. In May 2003, MRI showed a brain tumor. The tumor was resected, but the specimen had no pathological finding of angiosarcoma. After neurosurgical treatment, she had to discontinue rIL-2 therapy due to adverse side effect, dying 4 months later in September 2003.

**Key words**：splenic angiosarcoma, recombinant interleukin-2
〔Jpn J Gastroenterol Surg 38：202―207, 2005〕

**Reprint requests**：Koji Doi　Second Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui
23-3 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193 JAPAN

**Accepted**：September 22, 2004

©2005 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/