

症例報告

直腸に原発した類上皮血管肉腫の1例

国家公務員共済組合連合会新別府病院外科, 同 病理*

池田 貯 唐原 和秀 佐藤 大亮
宮脇美千代 内田 雄三 秋月真一郎*

患者は55歳の男性で、下血を主訴として当院を受診した。大腸内視鏡検査にて、下部直腸に易出血性の1型の腫瘤を認めた。腫瘤表面は全体的に暗紫色でびらんを呈していた。同部位の生検にて低分化腺癌と診断され、腹会陰式直腸切断術を行った。切除標本肉眼所見では、潰瘍を伴った黒色の扁平隆起性病変であった。病理組織学的検索にて、類上皮血管肉腫(epithelioid angiosarcoma)と診断された。直腸原発の類上皮血管肉腫は極めてまれであり、国内外の文献検索ではわずかに5例が報告されているだけであり、貴重な症例と考え報告した。

はじめに

類上皮血管肉腫(epithelioid angiosarcoma)は血管内皮細胞由来のまれな悪性腫瘍であり、以前は悪性血管内皮腫とも呼ばれていた。好発部位は皮膚および軟部組織であり、心、肝、脾に原発することが多い。しかし、消化管に発生する類上皮血管肉腫は原発性、転移性を問わず極めてまれとされている。今回、われわれは血便を主訴として来院し、下部直腸癌の診断にて直腸切断術を行った。切除標本の病理組織学的検査にて直腸原発の類上皮血管肉腫と診断された1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：55歳，男性

主訴：下血

家族歴，既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年1月頃より肛門から時々出血しているのを自覚していたが、痔疾だと思い、坐薬にて対処していた。2003年12月9日より鮮紅色の下血あり、坐薬にて止血しないため当院外来を受診した。

来院時現症：身長177cm，体重80kg，栄養状態は良好，血圧121/90mmHg，脈拍80回/分で整，

Table 1 Laboratory data on the first medical examination

WBC 9,000×10 ³ /μl	TP 7.7 g/dl	LDH 313 IU/l	Cl 106 mEq/l
RBC 4.92×10 ⁶ /μl	Alb 4.2 g/dl	γ-GTP 26 IU/l	BUN13.7 mg/dl
Hgb 15.6 g/dl	T-Bil 1.20 mg/dl	CPK 84 IU/l	Cr 1.06 mg/dl
Ht 45.4 %	D-Bil 0.64 mg/dl	T-Cho 199 mg/dl	Fe 42 μg/dl
Plt 280×10 ³ /μl	GOT 22 IU/l	TG 227 mg/dl	BS 116 mg/dl
	GPT 30 IU/l	Amy 99 IU/l	CEA 1.9 ng/ml
	ALP 136 IU/ml	Na 141 mEq/l	
	Che 1.07 ΔPH	K 4.1 mEq/l	

眼瞼結膜に貧血を認めず、眼球結膜に黄染を認めず。腹部は平坦，軟で、圧痛，腫瘤を認めず。直腸診にて、下部直腸に弾性硬で、可動性に乏しい扁平な隆起性病変を触知した。

来院時血液検査：WBC 9.0×10³/μl，CRP 0.218 mg/dl と炎症反応の存在と中性脂肪 227mg/dl の軽度上昇，および Fe 42μg/dl と鉄欠乏を認める以外は，測定した腫瘍マーカー CEA を含め正常範囲内であった (Table 1)。

大腸内視鏡検査 (1回目，2003年12月9日)：外来初診時に行った大腸内視鏡写真にて，歯状線直上の下部直腸に易出血性の1型の腫瘤を認めた。腫瘤表面は，全体的に暗紫色でびらんを呈しており，一部に血疱様の膨隆部を認めた (Fig. 1)。同部位を生検したところ大小異なる異型細胞がびまん性に増生している像を認め，低分化腺癌との病理診断報告を受けた (Fig. 2)。

<2004年9月22日受理>別刷請求先：池田 貯
〒874-0833 別府市鶴見3898 国家公務員共済組合連合会新別府病院外科

Fig. 1 The 1st colonoscopic endoscopy study disclosed the type 1 tumor which is easy to bleed in the lower part of rectum. The surface of the tumor assumed dark purple and presented erosion.

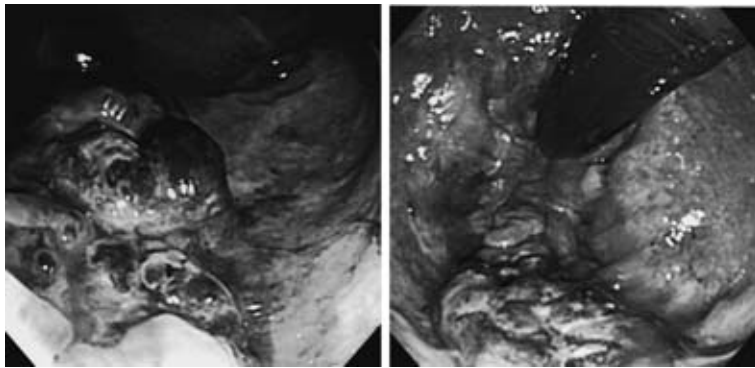


Fig. 2 Histopathological examination of the biopsy specimen of the rectal tumor (HE). Atypical cells proliferated in diffuse pattern.

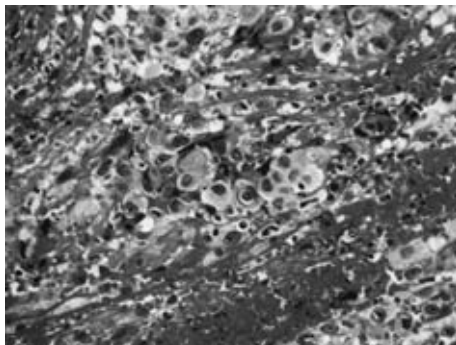
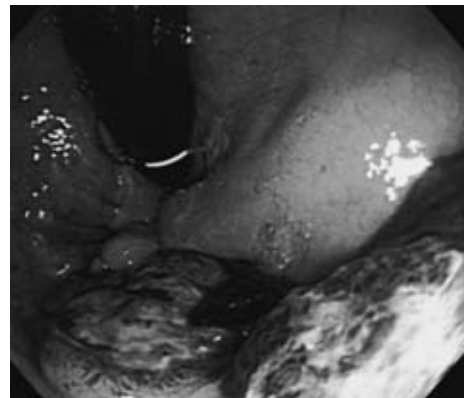


Fig. 3 The 2nd colonoscopic endoscopy study showed that the lesion changed in flat elevation with ulcer.



大腸内視鏡検査(2回目, 2003年12月17日): 1回目の大腸内視鏡検査から8日後, 口側の病変の有無を確認するため前処置を行った後, 再度大腸内視鏡検査を行った. 前回認められた血疱様隆起を伴った病変は, 潰瘍を伴った扁平隆起に変化していた. 潰瘍底には出血後の変化と思われる黒色斑を認めた (Fig. 3).

注腸造影検査: 下部直腸左壁に比較的境界が明瞭な隆起性病変を認めた. 壁進展が一部不良な部分を認め, 深達度MP以深と考えられた (Fig. 4).

CT: 造影CTにて直腸の病変は描出できなかった. 肝臓, 肺に遠隔転移を認めず, 明らかなリンパ節腫大も認められなかった.

以上より, 下部直腸 (Rb) 原発の低分化腺癌の

診断のもとに, 2003年12月25日手術を施行した.

手術所見: 腹腔内を精査するに, 肝転移, 腹膜播種を認めなかった. 切除するS状結腸, 直腸は直腸全間膜切除 (total mesorectal excision: TME) にて後腹膜より剥離し, 腹会陰式直腸切断術を行った. 病巣は下部直腸に認め, 垂直方向のリンパ節腫大が著明に認められたため, No.261リンパ節4個を術中凍結病理検査に提出したところ, 3個に転移が認められた. このため, 腫瘍の主座である左側の側方リンパ節郭清を, 内腸骨リンパ節 No.272L, 中直腸動脈根リンパ節 No.262Lに

Fig. 4 Barium enema study revealed an elevated lesion whose border was clear (arrow).

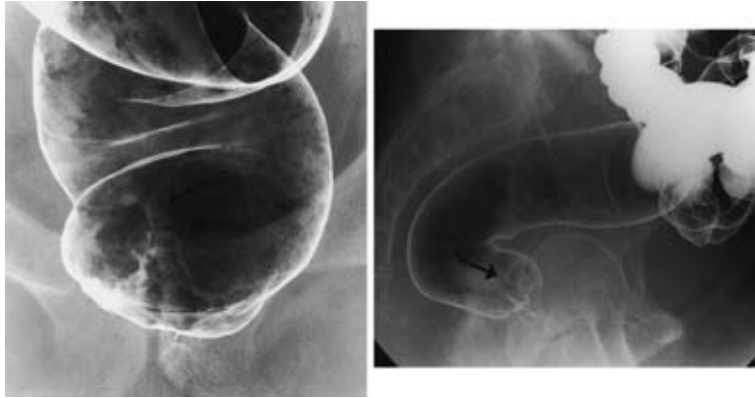
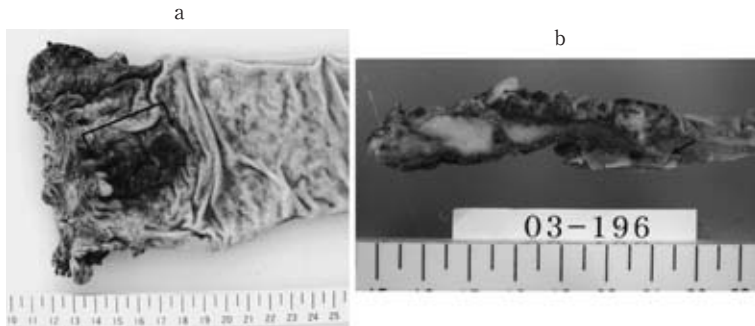


Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen. a : The tumor was black flat elevation (4.3×2.0 cm) with irregular ulcer (arrow). b: The tumor invaded deeply through muscularis propria into perirectal tissues (arrow).



ついて行ったものの、転移は認められなかった。

摘出標本肉眼所見：腫瘍はその大部分を直腸下部に認め、腫瘍肛門側はわずかに歯状線に接し、大きさ4.3×2.0cmの中心部に不整形の潰瘍を伴った黒色の扁平隆起性病変として認められた。潰瘍部分の剖面像では、粘膜下層以下の各層は腫瘍により置換されているが、粘膜は所々に残存しており、粘膜下腫瘍様の増殖形式を呈していた。腫瘍先進部は筋層を超え、大腸癌取扱い規約に準じると深達度は、A1であった (Fig. 5a, b)。

病理組織学的所見：腫瘍の弱拡大では、腫瘍はスリット状の間隙を形成しながら増殖していた (Fig. 6a)。強拡大では、一部で腫瘍細胞がびまん

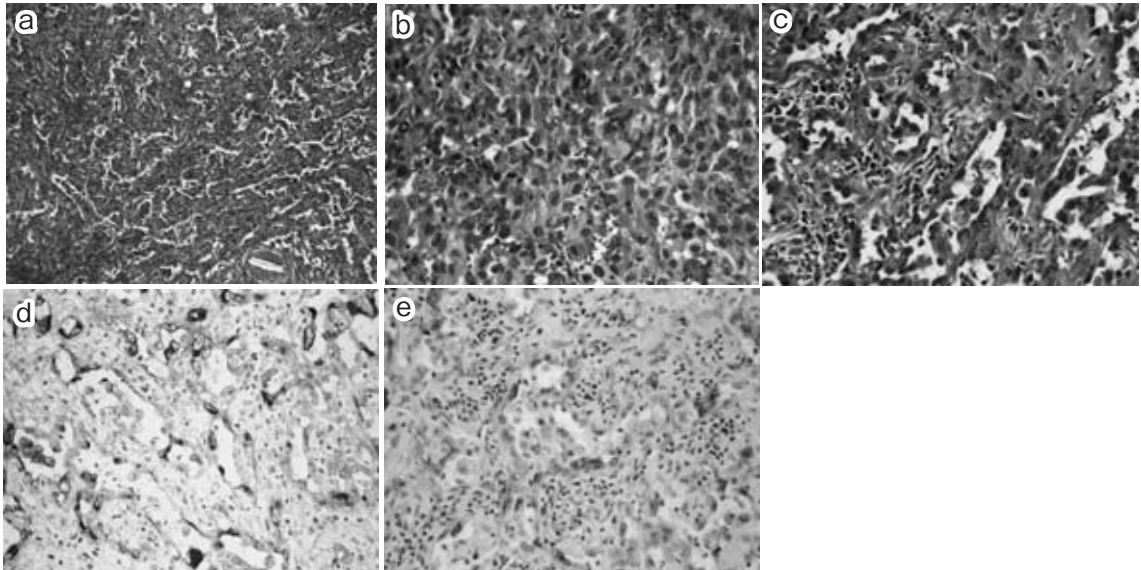
性に増殖している部分が認められたが、腫瘍の特徴的な部分では立方体状の胞体をもつ腫瘍細胞が明瞭な管腔を形成しながら増殖しており、この管腔は不規則に吻合していた (Fig. 6b, c)。また、切除標本の免疫組織染色では、第VIII因子関連抗原とCD34のいずれもが陽性であった (Fig. 6d, e)。以上の所見より腫瘍細胞は血管内皮細胞由来と考えられ、類上皮血管肉腫と診断された。

考 察

類上皮血管肉腫は、血管上皮由来の悪性腫瘍で、以前は悪性血管内皮腫とも呼ばれていた。極めてまれな腫瘍で、その頻度はBardwilら¹⁾によると骨肉腫の1%以下である。皮膚や軟部組織に発生す

Fig. 6 Microscopic findings of the resected specimen

- a : Tumor cells shows a vasoformative architecture (HE).
 b : In a part of the specimen, the tumor cells shows a diffuse, sheet-like architecture (HE).
 c : In a peculiar part of the specimen, pleomorphic endothelial cells with large nuclei and abundant cytoplasm form irregular anastomosing vascular channels (HE).
 d, e : Immunohistochemically, the tumor cells are positive for factor VIII-related antigen (d) and CD34 (e).



ることが多く、消化管原発の類上皮血管肉腫は極めてまれである²⁾³⁾。直腸での類上皮血管肉腫症例は、1949年にGentryら⁴⁾が2例報告して以来、われわれが検索した範囲内では、国内外を含めても8例^{4)~10)}のみである。この8例の中には、消化管多発例3例^{8)~10)}を含み、これらはいずれも他の消化管原発部位から直腸への転移性病変と考えられる。本症例のように直腸単発の発症例は、わずかに5例^{4)~7)}であり、本症例が6例目の報告となる (Table 2)。

これらの報告例を検討してみると、年齢は37~74歳、平均年齢は63.3歳で、男性3人、女性5人であった。臨床症状として最も多いのは、本症例と同じく下血・血便であり、そのほか腫瘤脱出や体重減少などが認められた。

本腫瘍は粘膜下層の血管から発生することが多く、したがって基本的には粘膜下腫瘍 (submucosal tumor ; SMT) の形態を呈し、腫瘍の増大とともに潰瘍を形成すると考えられるが、直腸以外

の消化管に原発した症例を含めて検討すると、ほとんどが進行した状態で発見されているためか、潰瘍形成やポリープ状隆起の形態をとる症例が多く、必ずしもSMT様の形態変化を伴っているわけではない。一方、堀木ら⁹⁾、田中ら¹⁰⁾が報告した消化管多発症例での検討から、垂有茎性ポリープや発赤のある扁平隆起性病変、あるいは縦走潰瘍や小びらんが類上皮血管肉腫の初期形態ではないかと考えられている。しかしながら、発生母地となった血管の存在部位により、肉眼形態の初期像と進行に伴う形態変化に多様性が出ることは容易に想像ができる。その多様性を結論づけるには、報告されている症例数が少なく、十分な検討がなされていないのが現状である。色調については、本症例と同じく黒色調が多く、肉眼形態が多様な本腫瘍において唯一の共通した所見だと思われる。本症例は、易出血性で暗紫色の膨隆部をとった扁平隆起性病変として発見されたが、この段階で類上皮血管肉腫との診断はできなかった。

Table 2 The reports of epithelioid angiosarcoma of rectum

Author	Year	Age	Sex	Complain	Other Location	Treatment	Prognosis
Gentry ⁴⁾	1949	69	F	Prolapsed nodule	None	Op (nodule excision) + RTx	Alive (13 years)
Gentry ⁴⁾	1949	57	F	Bleeding on defecation, Weight loss	None	RTx	Died (3 months)
Lo ⁵⁾	1989	37	M	Rectal bleeding, Pain on defecation	None	Op (abdominoperineal excision) + RTx + CTx	Alive (18 months)
Ben-Izhak ⁶⁾	1992	70	F	Rectal bleeding, Anemia	None	Op (unknown)	Died (2 months)
Kaga ⁷⁾	1992	46	F	Constipation, Hematochezia	None	Op (anterior resection)	Alive (12 months)
Our case	2003	55	M	Hematochezia	None	Op (abdominoperineal excision)	Alive (4 months)
Deleaval ⁸⁾	1991	74	F	Anemia	Duodenum Colon	Op (unknown)	Died (unknown)
Horiki ⁹⁾	1993	79	M	Bloody stool	Stomach Colon	Op (subtotal gastrectomy) + EMR	Died (11 months)
Tanaka ¹⁰⁾	2000	74	M	Bloody stool	Jejunum Colon	Op (local excision)	Died (4 months)

Op : surgical operation, RTx : radiotherapy, CTx : chemotherapy

しかしながら、retrospective に考えると、通常の直腸癌とは明らかに肉眼形態が異なるため、類上皮血管肉腫を含めた疾患を想定し、さらなる術前精査が必要であったと思われる。

一方、本症例の1回目と2回目の大腸内視鏡検査の所見が一致しなかった。すなわち、1回目に認められた血疱用の隆起性病変は消失し、2回目には、潰瘍を伴った扁平隆起性病変に変化していた。同様の急激な形態変化が、田中ら¹⁰⁾によっても報告されている。このような短期間での形態変化は、類上皮血管肉腫が非常に増殖速度の速い腫瘍であることを示唆していると考えられた。

病理組織学的には、不規則に吻合する血管腔ないし裂隙を形成し、1層ないし多層の未熟な異型血管内皮細胞がこれを被覆する像を特徴とする¹¹⁾。しかし、血管腔ないし裂隙を形成する比較的高分化な部分から、組織球状の細胞が小胞巣状に集合し、一見未分化癌と混同する部分まで、さまざまな分化段階を呈することが多い。したがって、小さな生検組織では特徴的な管腔様構造を認めることが難しく、術前診断は困難であり、われわれの症例と同じように低分化腺癌と診断されることが多い。実際、今までの報告例をみてもLoら⁵⁾の報告例以外は、すべて術後に診断されている。また、内皮細胞の免疫組織化学的マーカーである、第VIII因子関連抗原、CD31、CD34、ulex lectin binding が診断に有用である¹²⁾。

治療は外科的摘出術が基本である。化学療法や、放射線療法を行った症例もあるが、確立されたものはない。臨床経過は早期に血行性転移を来することが多く予後不良と考えられている。近年、皮膚・軟部組織原発の類上皮血管肉腫に対してインターロイキン-2(interleukin-2; IL-2; セロイク[®])の局注あるいは動注による免疫療法が奏功した症例が報告されている¹³⁾¹⁴⁾が、消化管原発症例での使用報告はなされていない。IL-2はT細胞増殖因子として発見され、lymphokine activated killer (LAK)細胞誘導やnatural killer (NK)細胞の活性増強やINF- γ などのサイトカイン誘導などの免疫増強作用が報告されている¹⁵⁾。さらに、IL-2によって活性化されたLAK細胞が血管内細胞に接着して細胞の破壊を来すことから血管肉腫への効果が期待され、現在血管肉腫のみがIL-2の保険適応になっている。IL-2による免疫療法には、血管壁の透過亢進による体液貯留と臓器機能不全、体重増加、肺浮腫、呼吸困難などの重篤な副作用が報告されている。本症例に対しては、(1)外科的にはリンパ節郭清を含めて十分に切除しえた症例であり、残存病変も明らかでないこと。(2)IL-2による免疫療法は、皮膚科領域の血管肉腫に対して、動注や局注による腫瘍局所投与による効果は期待できるが、全身投与での効果はあまり期待できないことを考え、術後補助療法は行わず、現在外来にて嚴重に経過観察中である。術後4か月経過したが、再発

を疑わせる所見なく生存中である。

文 献

- 1) Bardwil JM, Mocega EE, Butler JJ et al : Angiosarcoma of the head and neck region. *Am J Surg* **116** : 548—553, 1968
- 2) Enzinger FM, Weiss SW : Malignant Vascular tumors. Edited by Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. CV Mosby company, St. Louis, 1983, p422—446
- 3) 遠城寺宗知, 橋本 洋, 山本一郎ほか : 骨・軟部悪性腫瘍剖検例の臨床病理学的観察. *癌と化療* **16** : 1931—1936, 1989
- 4) Gentry RW, Dockertry MB, Clagett DT : Vascular malformations and vascular tumors of the gastrointestinal tract. *Int Abst Surg* **88** : 281—320, 1949
- 5) Lo Y-MD, Gillett MB, Vina M et al : Hemangiosarcoma of the rectum after chronic anorectal ulceration. *J Clin Gastroenterol* **11** : 77—81, 1989
- 6) Ben-Izahak O, Kerner H, Brenner B et al : Angiosarcoma of the colon developing in a capsule of a foreign body. *Am J Clin Pathol* **97** : 416—420, 1992
- 7) 加賀克宏, 加納潤一, 荒川 明ほか : 直腸原発の血管肉腫の1例. *胃と腸* **27** : 1191—1197, 1992
- 8) Deleaval JP, Peter MY, Laurence F et al : Multicentric intestinal angiosarcoma : Report on a case. *Ann-Pathol* **11** : 342—344, 1991
- 9) 堀木紀行, 丸山正隆, 藤田善幸ほか : 胃, 大腸に散発した悪性血管内皮腫の1例. *Gastroenterol Endosc* **35** : 1334—1338, 1993
- 10) 田中彰一, 澤山智之, 清藤哲司ほか : 小腸・大腸に多発した消化管原発血管肉腫の1例. *胃と腸* **35** : 831—838, 2000
- 11) 岩下明徳, 尾石樹泰, 八尾隆史ほか : 腸管の血管性病変の病理学的鑑別診断. *胃と腸* **35** : 771—784, 2000
- 12) 遠城寺宗知, 橋本 洋 : 血管の腫瘍および腫瘍性病変. 石川栄世, 円城寺宗知編. *外科病理学*. 3版. 文光堂, 東京, 1999, p1226—1235
- 13) 小沢俊幸, 村岡道徳, 矢部哲司ほか : IL-2療法と減量手術により寛解した悪性血管内皮細胞種の1例. *形成外科* **46** : 625—631, 2003
- 14) 青島有美 : インターロイキン-2投与と電子線照射により治療した悪性血管内皮細胞種. *皮紀* **93** : 599—601, 1998
- 15) 高久史磨 : 遺伝子組換え型ヒトインターロイキン-2(S-6820)の悪性腫瘍に対するPhase I Study. *癌と化療* **15** : 3271—3276, 1988

Epithelioid Angiosarcoma of the Rectum, Report of a Case

Osamu Ikeda, Kazuhide Touhara, Daisuke Sato,

Michiyo Miyawaki, Yuzo Uchida and Shinichiro Akizuki*

Department of Surgery and Pathology* Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Shinbeppu Hospital

A 55-year-old man hospitalized for hematochezia had an irregular, flat elevation palpated 2 cm orally from the anal verge. Colonoscopic endoscopy showed a type 1 tumor that bled easily. The tumor surface was dark purple and presented erosion. Histological diagnosis of biopsy specimens was poorly differentiated adenocarcinoma, and abdominoperineal excision of the rectum was done. Histological examination of resected specimens showed the rectal tumor to be epithelioid angiosarcoma. Primary epithelioid angiosarcoma of the rectum is very rare, with only 5 cases reported to the best of our knowledge.

Key words : epithelioid angiosarcoma, rectum

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 262—267, 2005]

Reprint requests : Osamu Ikeda Department of Surgery, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Shinbeppu Hospital
3898 Tsurumi, Beppu, 874-0833 JAPAN

Accepted : September 22, 2004