

症例報告

超大量化学療法を施行した脾血管肉腫の1例

一宮市立木曾川市民病院外科, 同 内科*, 岐阜大学大学院医学系研究科免疫病理学**

木山 茂 今井 直基 笠原 千嗣*
高見 剛** 斎尾 征直**

症例は48歳の女性で、左季肋部痛を主訴に近医を受診し、貧血、血小板減少を指摘され、9月下旬当院を紹介された。左上腹部に弾性硬の腫瘤を触知した。血液検査では貧血、血小板減少を認めた。腹部CTでは脾臓に一致して一部が造影される内部不均一な腫瘍を認めた。FDG-PETでは左上腹部から側腹部に集積像を認めた。輸血、血小板輸血を施行するも血小板減少が増悪するため、脾機能亢進による汎血球減少と診断し、脾摘除術を施行した。摘出標本は大きさ15×12×12cm、重量990g、表面平滑、弾性軟であった。断面は充実性であった。病理組織学的検査で血管肉腫と診断した。術後、末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行し、術後36か月無再発生存中である。

はじめに

脾原発の血管肉腫は悪性度が高い、病状が急速に進行する、まれな疾患である。現在のところ、有効な治療法が確立されておらず、長期の予後は期待できない。今回、我々は破裂前に脾摘除術を施行し、術後に末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行し、長期(36か月)中の脾血管肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：48歳、女性

主訴：左季肋部痛

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年9月より左季肋部痛を認め、近医を受診し、貧血、血小板減少を指摘された。精査のため、9月下旬当院内科を紹介され受診した。受診時、左上腹部に弾性硬の腫瘤を触知した。しかし、表在リンパ節は腫大しておらず、触知できなかった。

血液検査：貧血、血小板減少、総ビリルビンの上昇、プロトロンビン時間の低下を認めた。腫瘍マーカー、IL-2 receptor は正常値であった(Table

1).

腹部単純X線検査：脾腫により左横隔膜の挙上、左腎の下方への偏位を認めた。

腹部CT：左上腹部から側腹部の16cmに最大径12cmの辺縁整、境界明瞭な腫瘍を認めた。腫瘍は一部造影効果を認める内部不均一な低吸収域を示していた(Fig. 1)。

腹部MRI：腫瘍はT1強調画像で低信号を示し、T2強調画像で高信号域、低信号域が混在していた。

FDG-PET：左上腹部から側腹部に集積像を認めた(Fig. 2)。

入院後経過：入院時血小板は $4.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。入院2日目、 $3.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下したため、血小板を15単位投与するも血小板減少増悪し、入院4日目には $2.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ となった。脾原発悪性腫瘍、脾機能亢進による汎血球減少と診断し、血小板減少の改善を目的に同日、緊急手術を施行した。

手術所見：開腹したところ、脾臓が小児頭大に腫大していたが、周囲への浸潤は認めなかった。その他の臓器に腫瘍は認めず、明らかなリンパ節腫大は認めなかった。脾腫瘍により脾機能が亢進し、汎血球減少を来したものと診断し、脾摘除術を施行した。手術時間は1時間44分、出血量は

<2007年1月31日受理>別刷請求先：木山 茂
〒500-1194 岐阜市柳戸1-1 岐阜大学大学院医学系研究科高度先進外科学分野

Table 1 Blood test results at the time of admission

WBC	5,900 / μ l	AST	15 IU
RBC	224×10^4 / μ l	ALT	10 IU
Hct	22.5 %	LDH	161 IU
Hb	6.2 g/dl	ALP	116 IU
Plt	4.8×10^4 / μ l	γ -GTP	12.9 U
		Amy	103 U/l
Na	143 mEq/l	Ch-E	345 U
K	3.3 mEq/l	FBS	108 mg/dl
Cl	108 mEq/l	CRP	0.1 mg/dl
BUN	8.2 mg/dl	PT	66.6 %
Cr	0.6 mg/dl	APTT	34.4 sec
TP	6.9 g/dl	Fib	205.8 mg/dl
Alb	4.3 g/dl	CEA	0.4 ng/ml
T-Bil	3.5 g/dl	CA19-9	14.0 U/ml
D-Bil	0.7 g/dl	IL-2receptor	463 U/ml (220-530)

Anemia, thrombocytopenia, and hyperbilirubinemia were detected. The IL-2 receptor values were the within normal limits.

Fig. 1 A 16-cm-long tumor with a well-defined, clear boundary was detected from the left upper quadrant to the flank, with a maximum diameter of 12 cm. The tumor showed a nonuniform, internal low-absorbance region that was detected by a partial cystographic effect. (A:simple;B:contrastng)

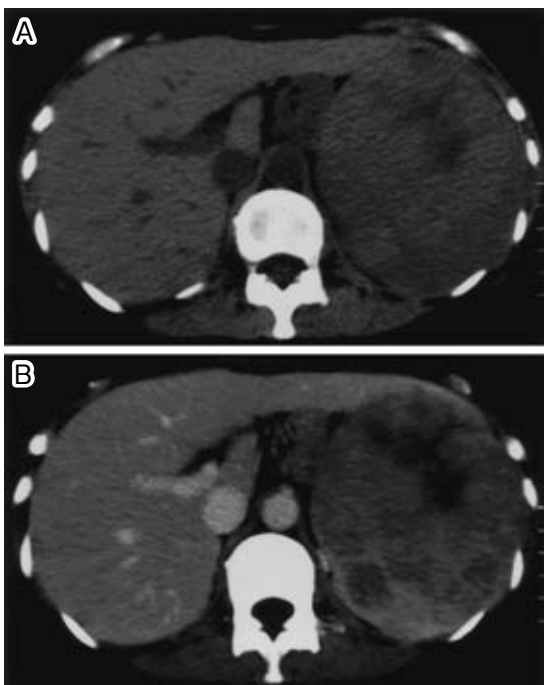


Fig. 2 The image demonstrated an accumulation from the left upper quadrant to the flank.



505mlであった。

摘出標本：大きさ $15 \times 12 \times 12$ cm, 重量 990g, 表面平滑, 弾性軟であった。剖面は赤褐色, 充実性であった (Fig. 3A)。

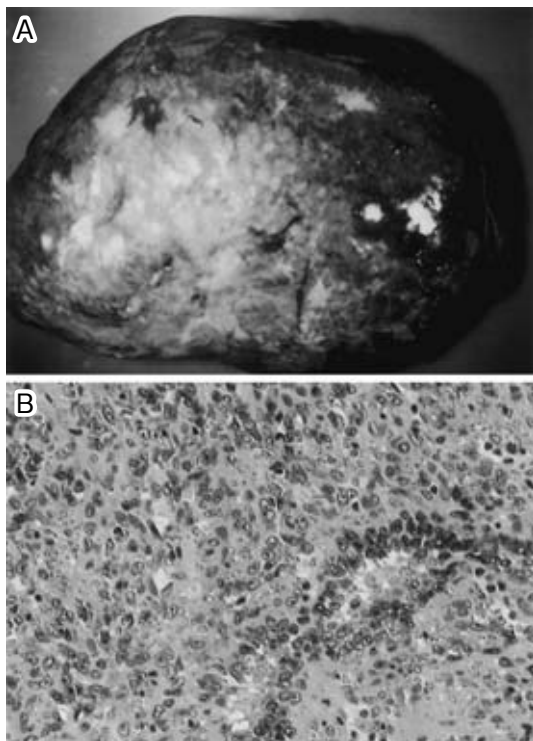
病理組織学的検査：充実性の部分に, 異型細胞による類洞様構造を認めた。免疫染色では血管内皮マーカである第 VIII 因子関連抗原, CD34 陽性であるため, 血管肉腫と診断した。MIB-1 陽性細胞は 5~10% であった (Fig. 3B)。

術後経過：病理組織学的診断をうけ, 脾血管肉腫について検索したところ, 全身への転移が高頻度であり, 予後が極めて不良であった。本症例は 48 歳と若く, 全身状態も良好であったため, 転移制御目的で術後補助化学療法を施行することとした。術後化学療法の詳細を下記に示す。

10 月下旬, 11 月中旬, 12 月初旬に CHOP 療法 (Prednisolone 60 mg, Cyclophosphamide 1,000 mg, Hydroxydaunorubicin 70 mg, Vincristine 1.9mg) を施行後, 12 月中旬退院した。2004 年 1 月初旬に再入院した。

1 月初旬に IMVP16/CBDCA 療法 (Methyl-

Fig. 3 A : The extracted specimen measured 15×12×12 cm in size, 990 g in weight, and had a smooth surface as well as hard elastic properties. B : By hematoxylin-eosin staining, a sinusoidal structure was detected from atypical cells.



prednisolone 500mg 3日間, Isofamide 1,300mg 5日間, Etoposide 100mg 3日間, Carboplatin 400mg 1日目, Methotorexate 40mg 3日目)を施行した。

1月下旬に末梢血幹細胞採取を施行し, 2月初旬にICE療法(Isofamide 3,800mg, Carboplatin 500mg, Etoposide 380mg)を施行した。

続けて, 2月初旬に末梢血幹細胞移植を施行し, 3月初旬に退院した。入院期間は合計で140日であった(Fig. 4)。化学療法中, 嘔吐, 脱毛, 口内炎が認められたが, いずれも軽度で, 化学療法は続行可能であった。化学療法後, 持続する副作用なく, 現在元気に外来通院中で, 術後36か月無再発生存中である。

考 察

脾臓に発生する腫瘍は良悪性を問わず少ない。

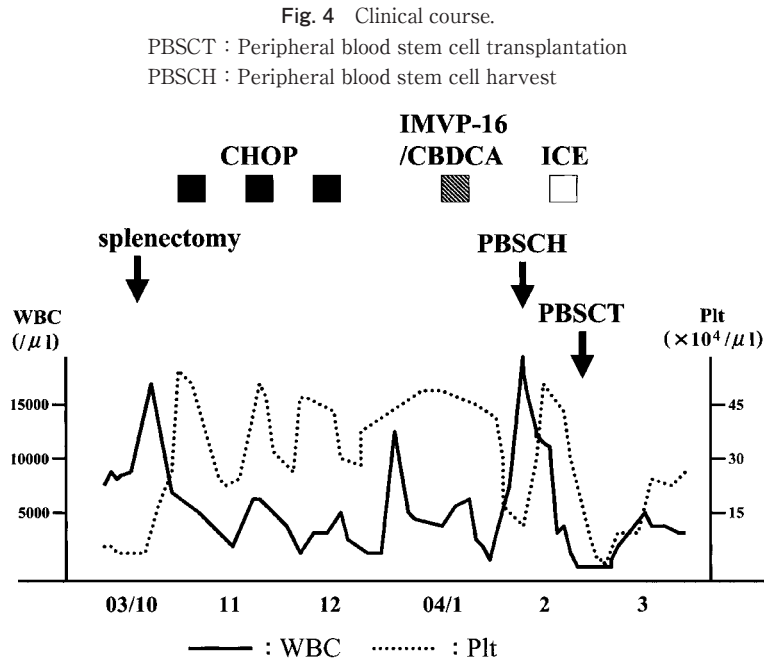
日本病理剖検輯報¹⁾で26,771例中脾腫瘍は25例で, うち血管肉腫は3例(0.01%)であとの22例は悪性リンパ腫と報告している。

脾原発性悪性腫瘍は, リンパ網内系組織由来の腫瘍と血管系由来の腫瘍に二つに大別される。臨床状, 経験することの少ない脾腫瘍の中では悪性リンパ腫が比較的高頻度にみられるが, 脾原発血管肉腫は非常にまれである²⁾。また, 我々は医学中央雑誌で「脾血管肉腫」をキーワードとして1983年1月から2005年12月までに検索したところ, 会議録を含め89例の報告例を認めた。原著論文, 症例報告は40例であり, そのなかで詳細な経過が示されているものは31例のみであった^{3)~33)}。

診断については, 脾腫瘍の存在診断は容易となったが, 血管肉腫では画像上の特徴的な所見が少なく, 質的診断は依然として, 困難である。自験例も術前の質的診断はつかず, 病理組織学的検査で確定診断された。

原発に対する治療としては脾摘除術があげられる。脾摘除術は脾破裂の回避として有用であるとされている²³⁾。破裂例では, 急性期には腹腔内出血に伴うショック, 貧血などを来すうえに, 急速に転移再発を来し極めて予後不良とされているからである。我々の検索においても, 破裂例は全例緊急脾摘除術が施行されていたが, 全例遠隔転移を来し, 術後予後は平均4か月と極めて不良であった。それに対し, 非破裂例の脾摘除術施行例の予後は平均8か月(1例, 2年生存)であった。したがって, 破裂前の脾摘除術は延命効果があり, 脾破裂の予防として有用であると考えられた。自験例においては, 血小板が低く, 手術のリスクは高いと考えられたが, ①確定診断がつかず, 病理学的診断が必要であったこと, ②腫瘍の増大による脾破裂の危険性があったこと, ③脾摘により血小板減少が改善される可能性が高いと考えられたこと, から手術を施行した。結果的には破裂前に脾摘除術をすることができ, 術後血小板減少も改善し, 確定診断が付き, 手術は有用であったと考えた。

脾原発血管肉腫の予後は進行が急速で遠隔転移を来すため, 極めて不良である。つまり, 手術時



すでに転移を来している頻度が高く、その転移率は60~80%とされている。そのなかでも肝転移の頻度が高く、Falkら³⁴⁾は40例の脾原発血管肉腫を検討し、13例(32.5%)に肝転移を認めたと報告している。そのほか、肺、骨、リンパ節への転移頻度も高いとされている。今回の検索でも受診時に転移、多臓器への浸潤を認めた頻度は31例中20例(65%)と極めて高率であった。そのため、脾原発血管肉腫の予後は極めて不良で31例中1年以上の生存は4例(12.5%)であり、2年生存が確認されたものは1例のみであった。また、術前転移なしと判断された11例は全例脾摘除術が施行されたが、術後10例に転移が認められ、死亡していた。自験例においても、術前、術中に転移を認めず、破裂前に脾摘除術を施行することができた。しかし、上述のように全身への転移が高頻度であるため、年齢、全身状態を考慮して、術後補助化学療法を施行することとした。

補助化学療法については、唯一血管肉腫にのみ保健適応があるIL-2は皮膚科領域や乳腺血管肉腫において奏効例が報告されている³⁵⁾³⁶⁾。しかし、肝、脾血管肉腫に対しては奏効例の報告は認められていない。中井ら²⁴⁾もIL-2の全身投与を行うも、

効果を認めず、術後28日目に死亡していた。その他の化学療法で有効であったとの報告はMiyataら¹³⁾により報告されたCHOP療法のみであった。そのため、今回十分な説明を行い、了承されたうえで、再発悪性リンパ腫に準じたCHOP療法を基本とする、末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行した。長期の入院期間を要するも、重篤な副作用を認めず、36か月経過した現在、無再発生存中であり、今回我々の検索の中では無再発生存確認例としては最長であった。

今回、末梢血幹細胞移植を併用した超大量化学療法が本疾患の予後を改善する可能性があると考えた。

文 献

- 1) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報（平成12年度）日本病理剖検輯報刊行会，東京，2001
- 2) Enzinger FM, Weiss SW : Angiosarcoma. Soft tissue tumors. Third Edition. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1995, p641—658
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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 **33** : 1137—1140, 1988
- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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一例。Gastroenterol Endosc **33** : 751—757, 1991
 - 9) 杉江茂幸, 西川秋佳, 吉見直巳ほか: 血管肉腫の2例。日臨細胞会誌 **30** : 564—570, 1991
 - 10) Hayasaka K, Saitoh Y, Imamoto T et al : Case report of malignant splenic tumor. Radiat Med **10** : 65—69, 1992
 - 11) 菅野 勇, 中島 透, 松崎 理ほか: 細胞異型の少ない脾臓血管肉腫の1例。病理と臨 **9** : 675—680, 1991
 - 12) 廻 俊一, 中島康雄, 上田晶義ほか: 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, 1993
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 菊池 充, 遠藤重厚, 桑田雪雄ほか: 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 **15** : 1233—1236, 1995
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 長谷川正和, 小泉 正, 関谷彰子ほか: 脾原発悪性血管内皮腫の1例。臨放 **41** : 579—582, 1996
 - 20) 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
 - 21) 中村 稔, 梅沢慶紀, 市川真喜子ほか: 皮膚転移を認めた脾原発血管肉腫の1例。皮膚の臨 **39** : 2009—2012, 1997
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) 中井啓輔, 立山健一郎, 尾関 豊ほか: 脾血管肉腫の1例。日臨外会誌 **59** : 795—801, 1998
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) 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
 - 28) 菅野雅彦, 那須元美, 塚田健次ほか: 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。日消外会誌 **36** : 1688—1693, 2003
 - 29) 芝 政宏, 高寺博史, 時実孝至ほか: 精巣セミンノーマ化学療法11年後にみつかった脾血管肉腫の1例。泌紀 **49** : 463—465, 2003
 - 30) 日下部光彦, 種村廣巳, 大下裕夫ほか: 脾血管肉腫の1例。日臨外会誌 **65** : 491—496, 2004
 - 31) 土居幸司, 吉田 誠, 中村誠昌ほか: Recombinant interleukin-2療法が有効であった脾原発血管肉腫の1例。日消外会誌 **38** : 202—207, 2005
 - 32) 田村 光, 杉浦功一, 前田真悟ほか: 高度血小板減少症を伴った脾原発血管肉腫の1例。日臨外会誌 **66** : 1734—1738, 2005
 - 33) 中野浩一郎, 山崎雅彦, 深尾俊一ほか: 外傷性脾破裂を契機に発見された脾原発血管肉腫の1例。日臨外会誌 **66** : 3068—3071, 2005
 - 34) Falk S, Krishnan J, Meis JM : Primary angiosarcoma of spleen. A clinicopathologic study of 40 cases. Am J Surg Pathol **17** : 959—970, 1993
 - 35) 高野 晃, 鈴木裕介, 浅井俊弥ほか: 悪性血管内皮細胞腫の再発例に著効を示した rIL2 持続動注法。日皮会誌 **101** : 713—725, 1991
 - 36) 長澤圭一, 長谷川洋, 小木曾清二ほか: 長期生存の期待できる乳腺血管肉腫の1例。日臨外医会誌 **58** : 537—542, 1997

A Case of Hemangiosarcoma of the Spleen in which Supermass Chemotherapy was Successfully Performed

Shigeru Kiyama, Naoki Imai, Senji Kasahara*,
Tuyoshi Takami** and Masanao Saio**

Departments of Surgery and Department of Internal Medicine*, Kisogawa Municipal Hospital, Ichinomiya
Immunopathology, Gifu University Graduate School of Medicine**

A 48-year-old woman reporting left hypochondriac pain, together with anemia and thrombocytopenia identified elsewhere, was found on palpation to have hard elastic masses in the left upper quadrant. Blood tests confirmed anemia and thrombocytopenia. Computed tomography (CT) showed partially contrasting nonuniform internal tumors corresponding to the spleen. FDG-PET indicated an accumulation from the left upper quadrant to the flank. Because thrombocytopenia had been worsened by blood transfusion and platelet transfusions, we initially diagnosed as pancytopenia due to hypersplenism, necessitating splenectomy. The extracted 15×12×12cm specimen weighted, 990g, had a smooth surface, and was hard and elastic. The cut surface was solid. Histopathological examination indicated hemangiosarcoma. After surgery, she was treated with supermass chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. As of this writing 3 years after surgery, she continues to do well with no signs of recurrence.

Key words : splenic hemangiosarcoma, supermass chemotherapy, peripheral blood stem cell transplantation

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1508—1513, 2007]

Reprint requests : Shigeru Kiyama Advanced Surgery, Graduate School of Medicine Gifu University
1-1 Yanagido, Gifu, 500-1194 JAPAN

Accepted : January 31, 2007