

<症例報告>

血小板減少、低アルブミン血症、免疫グロブリン低下を伴った 脾原発組織球肉腫(S100陽性)の60歳男性例

大阪赤十字病院内科, 病理

宮本悦子、那須 芳、有馬靖佳、
土井章一、新宅雅幸

Primary splenic histiocytic sarcoma with thrombocytopenia, hypoalbuminemia and hypoglobulinemia—a case report.

key words : 組織球肉腫、血小板減少、低アルブミン血症、免疫グロブリン低下

はじめに

脾原発の組織球性悪性腫瘍として、いわゆる悪性組織球症とは異なり、腫瘤性病変として発症し、やや慢性の経過をとる症例を経験したので、既報告例と比較して報告する。

症 例

患者：60歳 男性

主訴：下肢浮腫、血小板減少

既往歴：24歳肺結核、25歳虫垂切除

30歳喘息(脱感作療法にて治癒)

40歳頃より糖尿病に罹患(経口糖尿病薬を内服中)

嗜好歴：特記すべき事なし

家族歴：兄 糖尿病

現病歴：54歳頃より健診にて血小板減少を指摘される。1994年2月、血小板2.9万と低下、近医受診し特発性血小板減少性紫斑病と診断されるが、糖尿病のためステロイド投与は受けず。同時期より下肢浮腫出現し、8月に他院入院、脾臓に直径8cmの腫瘍が認められ(図1)、9月12日に摘脾を施行された。脾は610gで周囲の正常組織と明瞭に区別される腫瘍部分がみられた。組織学的には(図2)、膠原線維で区画された結節状の腫瘍細胞の増殖を認め、細胞は大型で広い細胞質を有し赤血球など

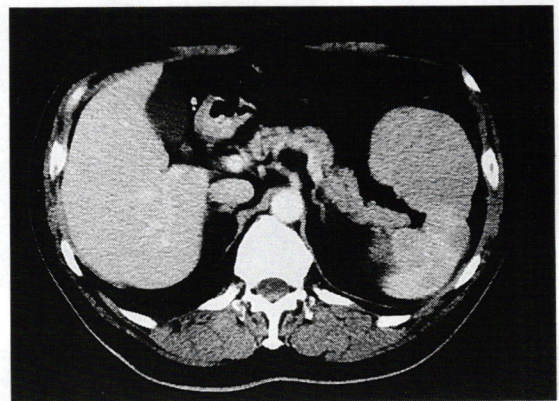


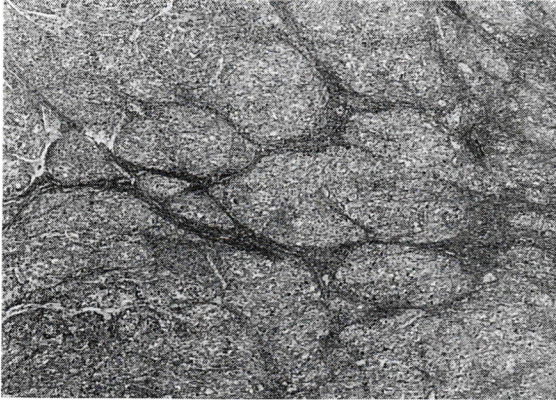
図1 摘脾前の腹部CT
脾臓に結節性の腫瘍を多数認める

を著明に貧食し、核の異型性も強く、組織球系の腫瘍と考えられた。その後直ちに血小板減少、アルブミン減少、免疫グロブリン減少は正常化し、下肢浮腫も軽快した。しかし、再び血小板数が徐々に低下し下肢浮腫も再燃したため、1995年2月本院入院となった。

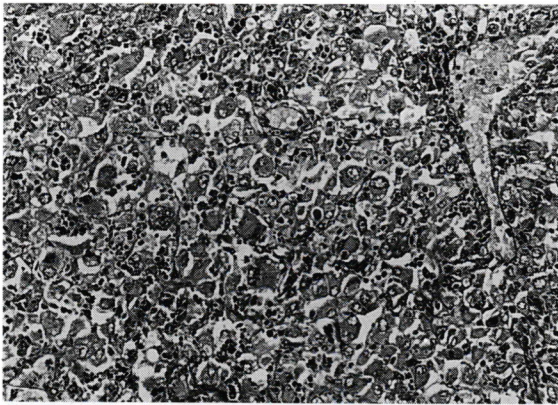
入院時現症：身長165cm、体重72.5kg、体温36.2度、脈拍 72/分、整、血圧120/68mmHg。結膜に貧血、黄疸なし。眼瞼浮腫あり。表在リンパ節は触知せず。肝は2~3横指触知。下肢浮腫あり。神経学的に異常所見なし。

入院時検査所見：一般検査所見では(表1)、アル

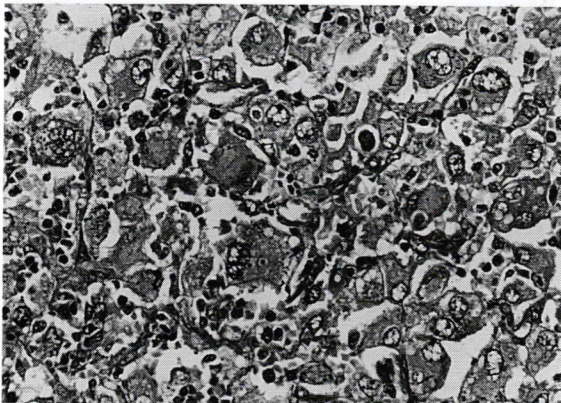
図2 脾組織所見



a) 弱拡 腫瘍細胞の結節性増殖



b) 中拡 異型な腫瘍細胞の集簇



c) 強拡 広い細胞質と著明な貧食像を示し、核の異型性が強い組織球様細胞

ブミンが1.7g/dlと著明に低下し、血清学的検査所見(表2)では、免疫グロブリンでIgG319mg/dl、IgA108mg/dl、IgM21mg/dlと著明な低下を示していた。血液学的検査所見(表3)では、血小板数は2.7万と著減していたが、止血系は正常であった。骨髓像では有核細胞数は5万でやや低形成、巨核球は軽度増生していた。組織球の一部に赤血球貧食像を認めたが、顕著ではなかった。骨髓染色体で1細胞のみにt(2;3)(?q21;?q2)と異常を認めた。PAIgGは正常であった。

経過(図3)：入院後MRI、CT、Gaシンチ、肝シンチ、骨シンチ、超音波による画像検査を行うも、以前脾臓に見られたような腫瘍性病変は認めず、骨髓生検でも異常細胞を認めなかった。しかし初発時と同様血小板減少、低アルブミン血症、免疫グロブリン低下を呈していたことより、腫瘍増殖が再燃したものと考え、試みに血小板減少に対しプレドニゾロン40mgの投与を開始した。投与後、一旦血小板が2.7万から8.7万と改善するも、減量とともに再び低下し、ソルメドロール1g/日のパルスを3日間施行したが効果はなかった。その後VP16少量、CHOP、MECP等の化学療法を追加するが、血小板減少、低アルブミン血症、免疫グロブリン低下のいずれも効果はわずかで一時的であった。

1995年8月31日の骨髓生検で、前回とは異なりびまん性の組織球増生を認め、骨髓での病変の存在を確認した。さらに化学療法を続けたが効果なく、1996年に入り全身状態が悪化し、消化管出血を併発して3月1日死亡した。全経過を通じ末梢血に異常細胞は認めなかった。剖検所見では骨髓と脾臓に、脾臓で認めたと同様の異常組織球様細胞(S100+、CD68-)のびまん性増殖を見た。(図4)

低アルブミン血症に関しては、尿蛋白は陰性、消化管出血シンチ(^{99m}Tc標識アルブミン使用)でも消化管にアルブミン漏出の所見は認められなかった。

考察：本例は、いわゆる悪性組織球症とは異なり、脾臓の腫瘍性病変として発症し比較的慢性の経過をとった。本例と同様の経過をとった症例が相次いで報告されており、一つの臨床病理学的疾患単位と考えられる。最近報告された同様の2例とあ

表1 一般検査所見

TP	3.3 g/dl	BUN	24.3 mg/dl	ツ反 (一) 5mm×5mm
Alb	1.7 g/dl	Cre	1.0 mg/dl	
T Bil	1.2 mg/dl	UA	5.5 mg/dl	
D Bil	0.5 mg/dl	T.Chol	104 mg/dl	
GOT	38 IU/l	TG	93 mg/dl	
GPT	24 IU/l	HDL	20 mg/dl	
ALP	226 IU/l	Fe	5 μg/dl	
LAP	45 IU/l	TIBC	165 μg/dl	
γ-GTP	13 mU/ml	transferrin	118 mg/dl	
ChE	0.16 △PH	Cu	108 μg/d	
LDH	338 IU/l	FBS	124 mg/dl	尿 尿糖 0.25 g/dl 尿蛋白 (一)
CPK	131 U/l	フルクトサミン	119 μmol/l	
Na	139 mEq/l	HbA1C	5.6 %	
K	3.4 mEq/l	血沈	1mm/1hr, 3mm/2hr	
Cl	105 mEq/l			
Ca	3.5 mEq/l			便 潜血 (一) ヒトHb (一)
				u-Lysozyme 5 μg/日以下
				蛋白分画 Alb 57.0 % α1-G 8.9 % α2-G 11.3 % β-G 12.7 % γ-G 10.1 %

表2 血清学的検査所見

CRP	2.2 mg/dl	血清フェリチン	283.9 ng/ml	EB virus VCAIgG	40
ASO	50 以下	β2-MG	2.1 μg/ml	VCAIgM	<10
RF	20 以下	ハプトグロビン	105 mg/dl	VCAIgA	<10
直接クームス	(一)	抗核抗体	20 倍	EA-DRlgG	<10
寒冷凝集反応	(一)	免疫複合体	1.0 μg/ml未滿	EA-DRlgA	<10
IgG	319 mg/dl	ウィルス抗体価		EBNA	<10
IgA	108 mg/dl	HBsAg	(一)	IL-6	1.2 pg/ml
IgM	21 mg/dl	HBsAb	(一)	TNF-α	4.0 pg/ml
IgE	16 IU/l	HCV II Ab	(一)	可溶性IL-2	
IgD	1.0 mg/dl	HTLV I Ab	(一)	レセプター	3.35 ng/ml
C3	64 mg/dl				
C4	15 mg/dl				

表3 血液学的検査所見

赤血球	421 万/μl	HT	82 %	骨髓球	6.6 %
Hb	13.0 g/dl	Fbg	318 mg/dl	後骨髓球	3.1 %
Ht	36.6 %	FDP	2 μg/ml	桿状核球	4.1 %
網赤血球	58 %	PAIgG	96.5 ng/10 ⁷ C (1994年10月12日)	分葉核球	19.6 %
白血球	6500 /μl	骨髓像	(1995年3月1日)	好塩基球	2.4 %
桿状核球	2 %	有核細胞数	50000 /μl	好酸球	0.5 %
分葉核球	79 %	巨核球	200 /mm ³	単球	1.4 %
好酸球	1 %	M/E比	0.82	リンパ球系	9.6 %
単球	7 %	赤芽球系	46.7 %	形質細胞	1.3 %
リンパ球	11 %	白血球系		組織球*	1.8 %
血小板	2.7 万/μl	骨髓芽球	1.5 %	*一部に赤血球貧血像を認める。	
PT	11.0 sec	前骨髓球	1.4 %	染色体	46. XY
APTT	27 sec			t(2;3)(?q21;?q2)	
TT	75 %			→細胞のみ	

図3 経過表

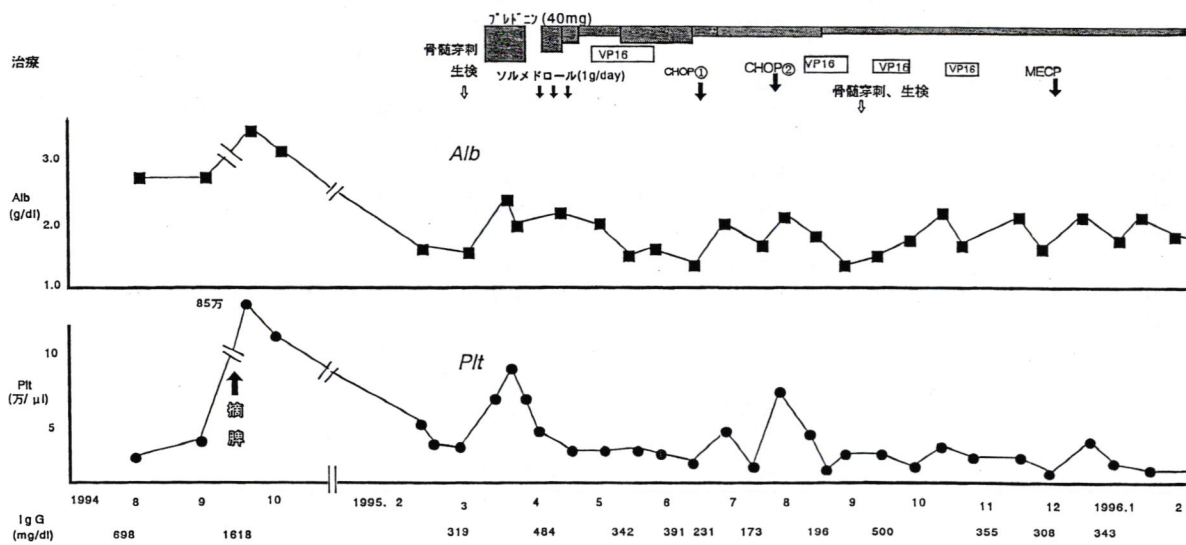
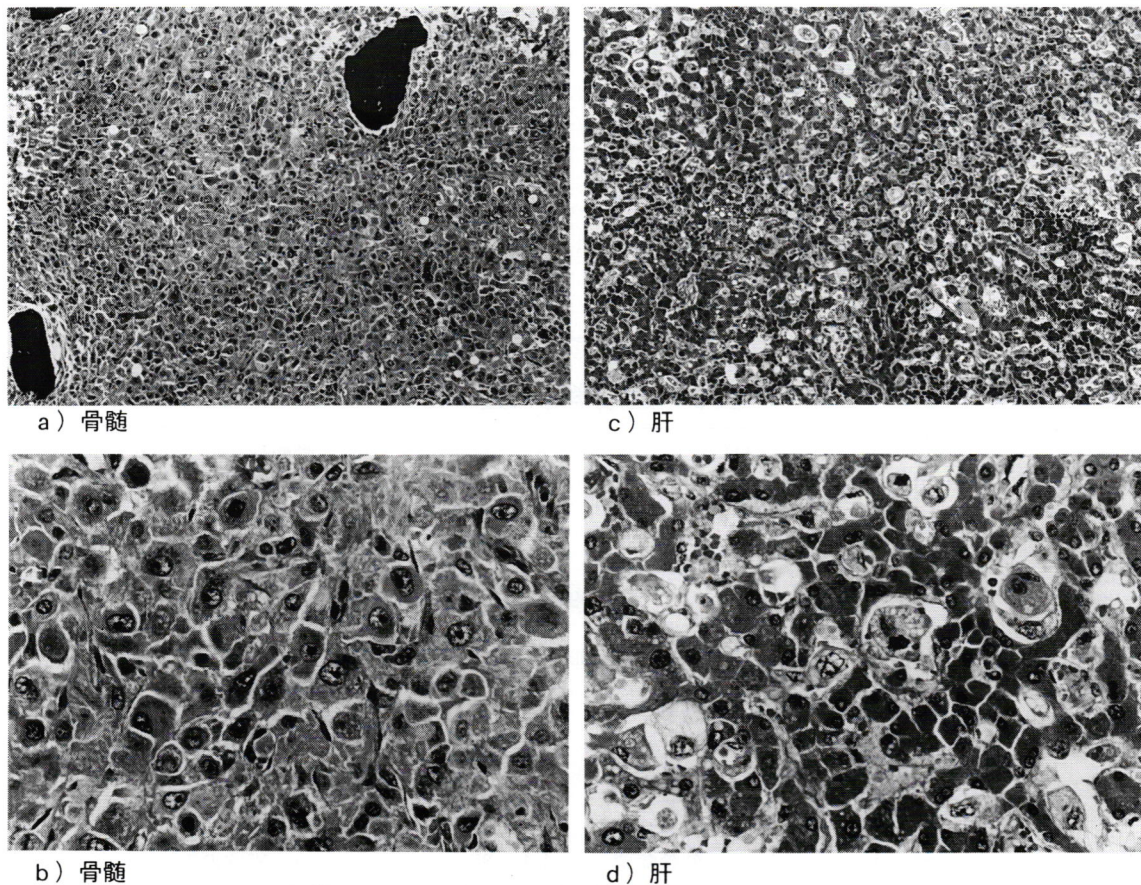


図4 剖検時組織所見



※ いずれも脾にみられたと同様の腫瘍細胞が広汎に浸潤

わせて検討すると、^{1,2)}年齢、性別にかたよりのないが、いずれも全経過は約3年～8年と長期に及ぶ。3例とも初発症状が下肢の浮腫で、血小板減少、低アルブミン血症、免疫グロブリン減少などの検査所見が共通しており、脾臓の腫瘤性病変を主体とし、摘脾後一旦症状や検査所見の改善を見ていることも一致している。いずれも化学療法には抵抗性で、効果があったとしても一時的なものであった。再発部位はいずれも骨髄、肝臓と細網内皮系といわれる組織が主体で、臨床像は酷似している。

腫瘍細胞の細胞形態も、比較的大型で、豊富な細胞質内に著明な赤血球貧食を示し、核の異型性が強いなど共通所見が多い。腫瘍の免疫組織化学的所見では、山口らの例¹⁾はCD68やCD11cが陽性、酒井らの例²⁾はリゾチームが陽性、本例はS-100陽性とそれぞれで異なる。しかし、いずれの例もTおよびB細胞のマーカーは持たず、系統や分化段階は異なっているとしても組織球としての表現型や顕著な貧食能を示すことから、組織球系の腫瘍細胞と推察される。組織球の中にもいくつかの系統があり、その表現型や組織化学的反応性が異なっていることが明らかにされてきた。^{12,13)}例えばS-100蛋白にも α と β のサブユニットがあり、ランゲルハンス細胞では $\alpha(-)\beta(+)$ 、interdigitating reticulum cellでは $\alpha(-)\beta(+)$ 、マクロファージでは $\alpha(+)\beta(-)$ などと多彩で、本例でもさらにサブユニットの検索が行われていればその帰属がより明確になったかも知れない。この分野の詳細な解明は今後の課題である。

文献的には、脾臓を原発とした組織球系の腫瘍は、本邦で17例の報告があるが^{3)~9)}、本例のように脾臓の結節性病変で発症し、摘脾で症状が改善し、慢性の経過をとった例は前述の2例以外にわずか3例にとどまる。^{3,4,5)}外国にも、散発的ではあるが同様の報告は見られる。^{10,11)}これらの症例を検討すると、症状、検査所見、経過、再発形式等の臨床所見と腫瘍細胞の形態という点では酷似しており、表現型上様々ではあるが、同様の細胞、つまり組織球を起源とする腫瘍だと推察され、一つの疾患単位として認識すべきと考える。

脾臓原発の腫瘍としては、リンパ腫や悪性組織

球症などが広く知られている。特に悪性組織球症は貧食能を持つ組織球の増生が前面に出る疾患として本例と類似しているが、発熱、黄疸、DICなど激しい全身症状を伴い、急速に進行することから鑑別できる。脾原発腫瘍の中に本例のような、慢性の経過ではあるが、化学療法に抵抗する例が稀にあることを念頭に置いたアプローチが必要であると考える。

まとめ

脾臓の腫瘤性病変として発症し、慢性の経過をとった非常に稀な脾原発組織球肉腫の症例を経験した。同様の症例とともに検討した結果、症状、経過、再発形式等の臨床所見及び細胞形態は同様であり、表現型上heterogeneousではあるが、一つの明確な組織球腫瘍の疾患単位として認識すべきと考える。

文 献

- 1) 山口佳子、田崎和洋他：脾原発組織球肉腫の1例。日本網内系学会誌33: 11-19, 1993
- 2) 酒井 力、松浦康弘他：低栄養、低免疫グロブリン血症、脾機能亢進症を主徴とした脾原発 True Histiocytic Tumorの1例。日本網内系学会誌35: 83, 1995
- 3) 高崎 健、海原純子他：脾臓に結節性病変を呈したatypical malignant histiocytosis。日本網内系学会誌23: 90, 1983
- 4) 宮山東彦、高橋 潔他：脾原性のHistiocytic Medullary Reticulosisの一症例。日本網内系学会誌23: 227-238, 1983
- 5) 大石和徳、松本慶蔵他：脾腫を主徴とした Malignant Histiocytosisの1症例。最新医学38: 781-787, 1983
- 6) 浜家一雄、前田幸夫他：脾原性悪性細網症の1剖検例および本邦における報告例の文献的考察。岡山済生会総合病院雑誌 3: 71-77, 1970
- 7) 飛田勝弘、後藤敏夫他：経過中巨脾を摘出した Malignant Histiocytosisの1症例。臨床血液 20: 1714, 1979
- 8) 橋本 洋、菊池昌宏他：Malignant Histiocytosis (脾臓型)の1例。日本網内系学会誌 17: 75-81,

1977

9) 山口 博、内藤和行他：脾悪性細網症の1例。

臨床血液 19: 610, 1978

10) Vandiman JW, Byrne GE et al: Malignant histiocytosis with massive splenomegaly in asymptomatic patients a possible chronic form of the disease. *Cancer* 36: 419-427, 1975

11) Charles F, Chaim R et al:

A Clinicopathologically Distinctive Primary Splenic Histiocytic Neoplasm. *The American J of Surgical Pathology* 12: 398-404, 1988

12) 高橋 潔：マクロファージの発生、分化と機能。日病会誌82: 19, 1993

13) 高橋 潔：マクロファージの発生、分化と亜群。日常診療と血液 7: 13-19, 1997

受付 '97. 5. 28