原 著 II

脾原発組織球肉腫の1例

山口 佳子, 田崎 和洋, 中村 直哉
阿部 正文, 若狭 治毅

福島県立医科大学病理学第一講座

(平成4年6月19日受付)
(平成4年8月27日受理)

A case of primary splenic histiocytic sarcoma

Yoshiko Yamaguchi, Kazuhiro Tasaki, Naoya Nakamura,
Masafumi Abe, Haruki Wakasa

First Department of Pathology, Fukushima Medical College

A case of primary splenic histiocytic sarcoma is reported.

A 29-year-old man was admitted to Fukushima Medical College Hospital for pretibial edema. Physical examination showed splenomegaly without lymphadenopathy and hepatomegaly. Laboratory findings revealed thrombocytopenia and hypoproteinemia, and bone marrow aspirate and biopsy were normal. Clinically, splenic malignant lymphoma was suspected and surgical splenectomy was performed. His symptoms resolved after the treatment.

The spleen weighed 730g and a well-defined reddish-colored tumor was observed on cut surface. The tumor was composed of an intense infiltration of variable sized histiocytic cells, from $8\mu\text{m}$ to $20\mu\text{m}$ in diameter, containing abundant eosinophilic cytoplasm and large round to oval nuclei.

Mitotic figures were a few and multinuclated giant cells were occasionally seen. The tumor cells were considered as monocyte/histiocyte series based on cellular morphology and immunological characteristics for monocytic markers and germline of immunoglobulin heavy chain (JH) and T-cell receptor beta chain ($C\beta_1$) genes. Flow-cytometric DNA analysis showed a hypodiploidy pattern. These findings indicate that the present case is primary splenic histiocytic sarcoma with low grade malignancy.

Key words: Spleen, Histiocytic sarcoma, Histiocyte, Low grade malignancy

表1 検査成績

末梢血；	血液生化学；
RBC 372 (498) $\times 10^4$ /ul	T. Bil 1.2 (0.7) mg/dl
Hb 12.8 (15.8) g/dl	D. Bil 0.3 (0.2) mg/dl
Ht 40.2 (46.1) %	GOT 13 (29) IU/L
PLT 3.8 (46.1) $\times 10^4$ /ul	GPT 18 (38) IU/L
WBC 12.7 (10.0) $\times 10^3$ /ul	LDH 281 (295) IU/L
Band 9 (6) %	T. cho 140 mg/dl
Seg 82 (50) %	TG 158 mg/dl
Eos 0 (1) %	TP 3.7 (6.9) g/dl
Bas 0 (1) %	Albumin 68.1 (65.7) %
Lym 2 (34) %	Globulin
Mon 5 (8) %	α_1 4.8 (2.7) %
Aty.L 0 (0) %	α_2 11.5 (7.1) %
Myelo 2 (0) %	β 9.8 (10.0) %
凝固検査；	γ 5.8 (14.5) %
PT 103.3%	IgG 190 mg/dl
APTT 33.6 sec	IgA 35 mg/dl
FIB 151.6 mg/dl	IgM 49 mg/dl
182.3 (3/19)	
210.4 (4/2)	
FDP 2.5 μ g/dl (4/2)	
尿検査；尿糖 陰性 蛋白 陰性	

() は術後 (平成3年4月30日) の検査成績

はじめに

脾原発の悪性組織球系腫瘍は稀な疾患で、その多くは他臓器に浸潤を示し、予後不良なものである。今回、我々は臨床的に血小板減少、低蛋白血症を伴い、脾から発生したとみなされる低悪性度の組織球肉腫を経験したので報告する。

症 例

症 例：29歳、男性

主 訴：下肢の浮腫

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年7月頃より下肢の浮腫を自覚するようになったため、福島市保原中央病院を受診したところ、血小板減少と低蛋白血症を指摘された。平成元年12月5日から、平成2年2月28日まで、同院に入院して諸検査を施行されたが、診断が確定し

ないため、平成2年3月12日、福島県立医科大学、第一内科に入院となった。

入院時現症：身長170.5cm、体重62kg、眼瞼結膜に軽度の貧血が認められた。眼球結膜に黄疸はなかった。胸部は理学的に異常なし。肝、脾ともに1横指触知され、リンパ節は触知されなかった。両下肢に浮腫が認められた。

検査成績：主な検査所見を表1に示した。入院時には軽度の貧血、血小板減少、低蛋白血症などが認められた。

入院後経過：平成2年3月13日、腹部エコーにて中等度の脾腫を認め、さらにGaシンチにて脾に強い集積像がみられた。骨髓は正形成性で軽度の巨核球増加をみたが、異常細胞の浸潤は認められなかった。以上より脾原発悪性リンパ腫が疑われ、4月25日、脾摘術が施行された。

手術所見：開腹すると、左季肋下に巨大な脾が認

図1 摘出脾の剖面像

梗塞を伴った腫瘍が脾の大部分を占め、下方に正常と思われる脾組織を認める。

図2 脾の組織像

組織球類似の大型細胞がびまん性に増殖し、多核巨細胞も混在する (H.E.×125)。

められた。肉眼的に、肝腫大、腹腔内リンパ節腫大などの異常所見はみられなかった。

術後所見：術前に認められた諸所見は完全に正常に回復し、術後約15ヵ月経過した現在まで再発の徴候もなく、健康に過ごしている。

脾の肉眼的所見：脾は、 $17 \times 13 \times 8$ cm で重量735 g。表面は凹凸不整で、剖面では、一部に梗塞を伴った暗赤色調の腫瘍がほぼ全域を占め、その下方に正

常と思われる脾が僅かに認められた。腫瘍部分では、白脾髄と赤脾髄構造は不明瞭であった (図1)。

組織学的所見：脾腫瘍では、腫瘍細胞がびまん性に増殖し、正常構造は失われていた。腫瘍細胞は、直径 $20 \sim 80 \mu\text{m}$ 程度の大型類円形ないし不整形細胞で、胞体は豊かで好酸性を示し、ときに泡沫状を呈するものもみられた。腫瘍細胞の核は、大型類円形で小型の1～数個の核小体と乏しい核質を有してい

図3 脾の組織像

少数の核片貪食細胞をみる (H.E.×250)。

図4 脾の組織像

核異型を伴う腫瘍細胞をみる (H.E.×250)。

た。ときに、濃染性の核質と明瞭な核小体を有する大型不整核を示すものもみられた。また、多核の巨細胞も散見され、核分裂像も少数認められた。極めて少数の腫瘍細胞は血球や核片などを貪食していた(図2～図4)。肉眼的に正常と思われた部位には、反応性濾胞腫大と、好中球主体の炎症細胞浸潤が認められたが、腫瘍細胞の浸潤はみられなかった。銀染色では、腫瘍細胞は髄索内を主体として増殖し、鍍銀線維の構築は大部分破壊されていた。

電顕的所見：腫瘍細胞の核は、類円形でクロマチ

ンの少ないものから、不整形でクロマチンに富み、比較的大型の核小体を有するものまでみられた。豊富な胞体内には、膨化したミトコンドリアが目立ち、ゴルジ装置、ライソゾーム顆粒も認められた。Langerhans 細胞顆粒(Birbeck 顆粒)は認められなかった(図6)。

免疫組織学的所見：パラフィン包埋切片およびPLP 固定凍結切片をABC法にて免疫染色を行って検索した(表2)。

大多数の腫瘍細胞は、 α_1 -アンチトリプシン、

表2 免疫組織化学および酵素化学的所見

組織球関連		B細胞関連		Leu3a (CD4)	
MY4 (CD14)	±	B1 (CD20)	—	Leu4 (CD3)	—
MY7 (CD13)	±	B4 (CD19)	—	Leu6 (CD1)	—
MY9 (CD33)	±	BA1 (CD24)	—	MT1	—
EBM11 (CD68)	+	CALLA (CD10)	—	UCHL1	—
KP-1 (CD68)	+	MB1	—	増殖関連抗原	PCNA 陽性率 3 %
LeuM5 (CD11c)	+	L26	—		
MCS (CD13)	±	sIgG	—	その他	Ki-1 (CD30) —
25F9	±	sIgA	—		
MAC387	—	sIgM	±	Vimentin	+
PM-1K	+	sIgD	—	Factor-VIII	—
PM-2K	±	κ	±	酵素組織化学	peroxidase —
Iysozyme	±	λ	±		
α_1 -AT	+	T細胞関連		N-ASDCLA	—
α_1 -ACT	+				
S-100	±	Leu1 (CD5)	—		
LeuM1 (CD15)	±	Leu2a (CD8)	—		

AT: anti-trypsin, ACT: anti-chymotrypsin

N-ASDCLA: naphtol-ASD chloroacetate esterase

α_1 -アンチキモトリブシン(図5), PM-1K, EBM11 (CD68), KP-1 (CD68), LeuM5 (CD11c) に陽性を示した。さらに, S-100 蛋白, lysozyme, PM-2K, MCS2 (CD13), 25F9 は, 一部の腫瘍細胞に陽性であった。LeuM1 (CD15) は極く少数の腫瘍細胞に陽性を示した。B細胞関連マーカーでは, s-IgM, κ 鎖, λ 鎖などが一部の腫瘍細胞の胞体内に陽性を示したが, 他のマーカーは陰性であった。T細胞関連マーカー及び Ki-1 (CD30) は陰性であった。増殖関連抗原である, PCNA は約3%の細胞に陽性であった。

遺伝子解析所見: サザンプロット法による遺伝子解析では, 免疫グロブリン重鎖遺伝子, T細胞受容体 β 鎖遺伝子ともに, 再構成を示さなかった(図7)。

核DNA量の測定: 腫瘍細胞の単離浮遊細胞を0.5MPBSにて2回洗浄後, 70%エタノールにて1時間固定し, 2回洗浄後, 1mg/dlのRN-ase(1ml)と1時間反応させた。さらに2回洗浄後, 50 μ g/mlのPI(propidium iodide)にて30分反応させ, 1回洗浄後, sheath液1ccに細胞を浮遊させ, flow cytometerで, 細胞5,000個について核DNA量を測

定した。対照としては, 成人末梢血液単核細胞を用いた。測定の結果は図8に示すとおりである。対照とした成人末梢血液単核細胞が, 2Nにピークを有するのに対し, 腫瘍細胞は, hypodiploidy patternを示し, 比較的幅広く分布していた。

考 察

脾腫瘍を構成した増殖細胞は, 形態学的に組織球由来が示唆され, 一部に貪食像を示し, さらに免疫組織学的にも組織球系マーカーに陽性であった。また, 遺伝子解析では, 免疫グロブリン重鎖遺伝子, T細胞受容体 β 鎖遺伝子ともに再構成は認められなかったことから, 本症例の増殖細胞は組織球由来の細胞とみなされた¹⁾。

組織球増殖性疾患には, 反応性のものと腫瘍性のものがあるとされるが, 両者の鑑別点は明らかでなく, その鑑別はしばしば困難である。本症例の増殖細胞の中には明瞭な核小体を有した不整形核もみられ, また, 少数であるが, 核分裂像も散見されたことから, 増殖性性格を有するとみなされた²⁾。とくに, 核DNA量の測定が, 両者の鑑別に有用とさ

図5 抗 α -1アンチキモトリプシンの免疫染色
ほとんどの腫瘍細胞は胞体に陽性を示す（ABC法， $\times 125$ ）。

図6 腫瘍細胞の電顕像
原形質内にはミトコンドリアが目立ち、ライソゾーム顆粒（→）も認められる（ $\times 3,200$ ）。

れ、³⁾本症例は hypodiploidy pattern を呈し、比較的幅広く分布していたことより、腫瘍性の性格を支持するものとみなされた。

本症例は、腫瘤形成性腫瘍で、他臓器に腫瘍細胞の浸潤ないし増殖はみられず、腫瘤は脾のみに限局していたことから、組織球およびその前駆細胞が系統的に浸潤する悪性組織球症（malignant histiocytosis）⁴⁾とは異なり、histiocytic sarcoma⁵⁾と診断した。

組織球ないしマクロファージマーカーの中で MAC387⁶⁾⁷⁾や LeuM1⁸⁾は、顆粒球、単球、幼若マクロファージと反応し、成熟マクロファージとは反応せず、逆に PM-2K⁹⁾と 25F9¹⁰⁾は分化した成熟マクロファージを認識すると考えられている。本症例の腫瘍細胞は、免疫組織学的にはほとんどの抗マクロファージ抗体に陽性を示したが、MAC387には陰性であり、LeuM1 陽性の腫瘍細胞も少数であった。逆に PM-2K、25F9 は大部分の腫瘍細胞に陽性を示した。

図7 サザンブロット法による遺伝子解析
免疫グロブリン重鎖遺伝子、T細胞受容体 β 鎖遺伝子とともに再構成は認められない。

これらの所見から、腫瘍細胞は免疫組織学的に比較的分化した組織球由来と考えられた。また、増殖関連抗原である PCNA の陽性率は約 3% と低率であった。以上の所見と臨床像とあわせて、本症例は低悪性度の腫瘍とみなされた。

脾を主座とした組織球系腫瘍の既報告15例のうち(表3), 脾に結節あるいは腫瘤を形成したものは少なく、高崎ら(1983)¹⁷⁾、宮山ら(1983)²⁰⁾、Franchinoら(1988)²¹⁾の3例をみるにすぎない。これらは本症例と形態学的に類似しており、臨床的にも進行性の経過をたどっていない。しかし、宮山らの報告例は、副脾、脾門部リンパ節にも腫瘍細胞の浸潤を認め、さらに、Franchino らの報告例では、経過中に肝への浸潤を示唆することから、全く良性の経過をとるとは限らない。

進行性の経過をとることの多い悪性組織球症では、DIC による急激な血小板減少をきたすことが多

図8 核DNA量の解析
コントロールが2Nにピークを有するのに対し、腫瘍細胞は hypodiploidy pattern を示す。

いとされ、血小板減少は15例に認められている。本症例では骨髓像は軽度の巨核球の増生を示すのみで、特に骨髓巨核球、血小板系に異常はなかった。凝固系では入院時に fibrinogen の軽度低下が認められた以外に異常なく、fibrinogen 値も入院時以外のデータでは正常値であることより DIC の関与は否定的である。本症例は摘脾により血小板減少の回復を示したことから、脾の機能亢進が最も考えられたが、電顕では、明瞭な血小板の破壊、貪食像は認められず、その原因を脾機能亢進症とするには至らなかった。

悪性組織球症では消化器系に腫瘍細胞が浸潤することにより蛋白漏出が起ることが知られており低蛋白血症も7例に認められている。本症例では、消化器系に浸潤を示唆する所見は得られなかった。また、腎機能、肝機能にも特に異常を認めなかった。従って本症例の低蛋白血症が摘脾により改善をみていることは、腫瘍細胞が蛋白異化の亢進に何らかの影響を及ぼしていたことも考えられたが、この点は不明である。

謝 辞

貴重な症例を紹介してくださった、福島県立医科大学、第一内科、木村秀夫先生、志賀隆先生に深く

表3 Histiocytic neoplasm with massive splenomegaly

Case	Age	Sex	PLT	TP	Atypical histiocyte					Spleen (g)	Survival time(M)	Reporters
					Spleen	LN	Liver	PB	BM			
1	75	♀	↓	ND	+	ND	ND	—	—	5,400	15A	Vardiman et al (1975)
2	71	♀	↓	ND	+	ND	+	+	—	3,200	10D	"
3	34	♀	↓	ND	+	ND	+	—	—	2,740	3D	"
4	78	♀	↓	ND	+	+	+	+	+	2,190	11D	"
5	71	♀	↓	ND	+	ND	ND	—	ND	1,286	23D	Goldman et al (1971)
6	68	♀	↓	↓	+	—	+	—	+	860	4D	Hamaya et al (1970)
7	15	♂	↓	ND	+	+	+	ND	+	1,050	7D	Hida et al (1979)
8	59	♀	↓	↓	+	ND	ND	—	—	550	5A	Ohishi et al (1983)
9	33	♂	↓	↓	+	+	+	+	+	1,060	5D	Hashimoto et al (1977)
10	49	♀	↓	ND	+	ND	ND	ND	ND	950	/	Takasaki et al (1983)
11	57	♀	↓	↓	+	ND	+	+	+	2,700	1D	Yamaguchi et al (1978)
12	71	♂	↓	↓	+	+	+	+	+	710	1D	Mori et al (1985)
13	53	♂	↓	↓	+	+	ND	—	ND	830	5A	Miyayama et al (1983)
14	38	♂	↓	→	+	ND	ND	—	—	264	13A	Franchino et al (1988)
15	29	♂	↓	↓	+	ND	ND	—	—	715	13A	present case

PLT: platelet, TP: total protein, LN: lymph node, PB: peripheral blood, BM: bone marrow, M: month, ND: not done, D: dead, A: alive

感謝致します。抗マクロファージ抗体の免疫染色を施行していただいた、熊本大学第2病理、竹屋元裕

先生、ならびに本症例につきご指導をいただきました、水戸済生会病院小島瑞先生に深謝致します。

文 献

1) Weiss LM, Trela ML, Turner RR, Warnke RA, Skiar J: Frequent immunogloblin and T-cell receptor gene rearrangements in histiocytic neoplasms. *Am J Pathol* 121:369-373 1985

2) Manoharan A and Catovsky D: Histiocytic medullary reticulosis, re - visited. *Haematol. Blood Trans* 27:105-210 1981

3) 弘井誠, 森木利昭, 静久泰司, 山根敏子, 原弘: Hemophagocytic histiocytosis の核 DNA 量 日本病理学会会誌 79:348 1990

4) Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system. Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 49-63 1966

5) 渡辺昌: リンパ節生検 文光堂 東京 p196-199 1985

6) Brandtzaeg P, Jones DB, Flavell DJ, Fagerhol MK: MAC387 antibody and detection of formalin resistant myelomonocytic LI antigen. *J clin Pathol* 41:963-970 1988

7) Brandtzaeg P: The new monoclonal antibody (MAC387) that reacts with macrophages on paraffin section detects the well known leukocyte L1 antigen, *J Histochem Cytochem* 36:1203-1206 1988

8) Roholl PJM et al: Immunological Marker Analysis of Normal and Malignant Histiocytes. *Am. J. Clin Pathol* 89:187-194 1988

9) Takeya M, Tsuchiya T, Simokawa Y, Takahasi K: A new monoclonal antibody, PM-2K, specifically recognize tissue macrophages but not blood monocytes. *J Pathol Apr* 163:315-321 1991

- 10) Zwadlo G, Bröcker EB, Von Bassewitz DB, Feige U. & Sorg C: A monoclonal antibody to a differentiation antigen present on mature human macrophages and absent from monocytes. *J Immunol* 134:1487 1985
- 11) Vardiman JW et al: Malignant histiocytosis with massive splenomegaly in asymptomatic patient—a possible chronic form of the disease. *Cancer* 36:419-427 1975
- 12) Goidmann JM and Jacobson BM: Splenectomy for histiocytic medullary reticulosis. *Postgrad Med J* 47:671-686 1971
- 13) 浜家一雄, ほか: 脾原性悪性細網症の1剖検例 岡山済生会総合病院雑誌 3:71 1970
- 14) 飛田勝弘, ほか: 経過中巨脾を摘出した Malignant Histiocytosis の1症例 臨床血液 20:1714 1979
- 15) 大石和徳, ほか: 脾腫を主徴とした Malignant Histiocytosis の1症例 最新医学 38:781-787 1983
- 16) 橋本洋, ほか: Malignant Histiocytosis (脾臓型) の1例 日本網内系学会会誌 17:75-81 1977
- 17) 高橋健, ほか: 脾臓に結節性病変を呈した atypical malignant histiocytosis 日本網内系学会会誌 23:90 1983
- 18) 山口博, ほか: 脾悪性細網症の1例 臨床血液 19:610 1978
- 19) 森啓, ほか: 脾破裂で死亡した Malignant histiocytosis の1例 昭和医学会雑誌 45:717-720 1985
- 20) 宮山東彦, ほか: 脾原性の Histiocytic Medullary Reticulosis の1症例 日本網内系学会会誌 23:227-238 1983
- 21) Franchino C MD et al: A Clinicopathologically Distinctive Primary Splenic Histiocytic Neoplasm, *Am J Surg Pathol* 12:398-404 1988