症例報告

(平成12年9月14日受付)
(平成12年12月4日受理)蛋白漏出性胃腸症と汎血球減少症を合併した
脾臓原発組織球性肉腫の一例

牧島 秀樹, 北野 喜良

信州大学医学部第二内科

Primary Splenic Histiocytic Sarcoma Complicated by Protein-losing
Gastroenteropathy and Pancytopenia

Hideki MAKISHIMA, Kiyoshi KITANO

The Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano-ken, 390-8621 Japan.

A 68-year-old female was hospitalized because of general fatigue and edema. Physical examination revealed anemia and splenomegaly, and laboratory tests showed severe hypoproteinemia and pancytopenia. She was splenectomized and diagnosed as histiocytic sarcoma showing diffuse infiltration of large histiocytic cells (LCA⁺, CD45RO⁺, CD20⁻, CD15⁻, CD30⁻, CD35⁻, CD68⁺ FDC⁺, fascin⁺). While any test including gastrointestinal endoscopy and bone marrow cytology did not detect infiltration of the sarcoma cells, hypoproteinemia and pancytopenia continued after splenectomy. An alpha anti-trypsin test revealed protein-losing gastroenteropathy. Despite of CHOP therapy-resistance, treatment with etoposide and prednisolone improved hypoproteinemia and pancytopenia.

Key words | splenic tumor, histiocytic sarcoma, protein-losing gastroenteropathy, pancytopenia, etoposide.

はじめに

組織球性肉腫 (Histiocytic sarcoma: HS) は比較的まれな疾患であり¹⁻⁵⁾。非ホジキンリンパ腫925例のうち、4例のみがHSと考えられたと報告されている⁶⁾。本疾患で増殖している腫瘍細胞は、B細胞、T細胞の表面マーカーが陰性で組織球系の表面マーカーが陽性である^{1,6-12)}。今までにいくつかの症例が報告されているが、診断、病態、治療に関し不明な点も多い^{2,3,6,7,12-21)}。今回われわれは、脾臓原発HSに蛋白漏出性胃腸症と汎血球減少症を合併した症例を経験したので報告し、過去の報告を検討した。

症 例

患者: 69歳, 女性

主訴: 全身倦怠感, 下腿浮腫

家族歴および既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1996年5月全身倦怠感と下腿浮腫を自覚し当院受診。末梢血検査にて白血球 (WBC) 1900/ μ l, ヘモグロビン (Hb) 6.2g/dl, 血小板 (Plt) 1.8万/ μ l, 総蛋白 (TP) 3.4g/dl, アルブミン (Alb) 2.1g/dlと汎血球減少と低蛋白血症を認めた。腹部CTにて脾腫瘍を認め (図1), 6月に脾臓摘出術を施行された。摘出標本は685gで、顕微鏡的検索では、大型で異型性のある組織球様細胞のびまん性増殖を認め、食食能を有していた (図2A)。細胞質にBirbeck顆粒を認めなかった。免疫

染色の検討では、単球系のマーカー[PGM-1:モノクローナル抗 CD68 抗体 (図 2B) とライソザイム]は陽性、リンパ球系マーカー (LCA, CD45RO, CD20, CD30, CD35) と好中球系マーカー (CD15) は陰性であった。ランゲルハンス細胞/樹状細胞のマーカーの検討では、FDC と fascin は陽性であった。以上から脾臓原発 HS と診断した。顕微鏡的にリンパ節転移を認めなかった。脾臓摘出後、症状は一過性に改善したが、1996年10月頃、再び増悪した (WBC 1200/ μ l, Hb 6.8g/dl, Plt 16,000/ μ l, TP 2.7g/dl, Alb 1.8g/dl) (図 3)。腫瘍マーカーはフェリチン 2454.9ng/ml, 可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2r) 1930U/ml とそれぞれ増加し、血清ビタミンは葉酸 2.9ng/ml, ビタミン B₁₂ 120pg/ml, ビタミン B₆ 2.3ng/ml と減少して

図1 1996年の腹部 CT において、脾臓に円形の占拠性病変を認めた。

いた。尿蛋白を認めなかった。糖尿病を合併していたが、インシュリンの皮下注射を施行されコントロールは良好であった。リパーゼとキモトリプシンの血中濃度は正常範囲内にあり、便中に脂肪滴を認めなかった。食事はおよそ1600kcalで、ほとんど全量を摂取していた。栄養摂取と吸収能は正常範囲内にあると考えられた。 α 1 アンチトリプシンクリアランス試験において陽性所見47ml/day (正常範囲は13未満) を認め、蛋白漏出性胃腸症と診断された。上部、下部消化管内視鏡検査により異常を認めず、胃、十二指腸、結腸、直腸の消化管粘膜に腫瘍細胞の浸潤を認めなかった。小腸二重造影では異常な病変を指摘されなかった。CT, MRI, ガリウムシンチグラフィーにて腫瘍細胞の浸潤を示唆する所見を認めなかった。蛋白漏出シンチグラフィーを施行したが、漏出部を特定できなかった。骨髄検査では、正形成で赤芽球優位であり、軽度の巨赤芽球性変化を認め、骨髄系、巨核球系においても軽度の形態異常を認めた。腫瘍細胞の浸潤は認めなかった。貧血に対しては赤血球輸血を必要とした。組織学的には同定できなかったが、蛋白漏出性胃腸症と汎血球減少の原因として HS の腸管と骨髄病変を考え、プレドニゾロン (PSL) 40mg とエトポシド (VP16) 50mg を投与した。その後、汎血球減少症と低蛋白血症は徐々に改善し、1997年5月に退院した。しかし、同年9月に再び増悪し (WBC 1200/ μ l, Hb 6.8g/dl, Plt 16,000/ μ l, TP 2.7g/dl, Alb 1.6g/dl), 再入院した。CHOP 療法を施行したが奏効せず、PSL (30mg連日投与) と VP16 (50

図2 脾臓腫瘍のパラフィン切片標本。

- A: ヘマトキシリンエオジン染色では大型の異型性のある組織球系細胞のびまん性の浸潤を認める (400倍)。
B: 腫瘍細胞はモノクローナル抗 CD68 抗体に陽性である (100倍)。

mg 10日投与18日休薬)を再び経口投与した。汎血球減少症と低蛋白血症は改善し、同治療の継続により8カ月間増悪傾向を認めなかった。1999年1月再燃し、再々入院した。この際サイトカインを測定したところ、インターロイキン3 (IL-3) <15pg/ml, 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 1424pg/ml (<39), 顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) <5.0pg/mlであり、補充しているG-CSF以外は検出感度以下であった。CEPP療法(シクロホスファミド (CPM), VP16, プロカルバジン, PSL)を施行したが改善せず、1999年3月に敗血症とエンドトキシンショックにて死亡した。臨床経過については図3に示す。

考 案

HSは、樹状細胞と単球系細胞を含んだ組織球系細胞由来の悪性腫瘍とされている。true histiocytic lymphomaとも称され、比較的まれな疾患で、病態、治療に関して依然不明な点が多い。本症例で認

められた腫瘍細胞は、明るい大型の核を持ち、細胞質は広く、貪食能を持ち、表面形質では単球系とランゲルハンス細胞/樹状細胞系のマーカーが陽性で、リンパ球系と顆粒球系マーカーは陰性であった。Kimuraらが報告している脾臓原発HSと同一の疾患と考えられ、同疾患と診断した。しかし、現在でも組織球とされるものの系統的理解が必ずしも十分とはいえないため、本疾患の確定診断が困難となっている可能性があるように思われた。

文献検索した限りでは、脾臓原発HSは表1のごとく過去に7例の報告があるのみである^{7,10,14-17}。男女比は1:1で、年齢は6歳から66歳にわたり、平均は41.6歳である。3例に低蛋白血症を認めたが、原因に関して診断している報告はなかった。血球減少に関しては、1例に白血球減少を、3例に貧血を、5例に血小板減少を認めた。1例では血球減少を認めなかった。

本症例は、 $\alpha 1$ アンチトリプシンクリアランス試験にて蛋白漏出性胃腸症と診断したが、我々が検索

図3 臨床経過

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; TP, total protein; Alb, albumin; PSL, prednisolone; VP16, etoposide; FFP, fresh frozen plasma; CHOP, cyclophosphamide adriamycin vincristine prednisolone; CEPP, cyclophosphamide etoposide procarbazine prednisolone

表 1 Clinical features, histopathology and immunophenotypes in patients with primary splenic histiocytic sarcoma

No.	Sex/Age	Hypoproteinemia	Cytopenia	Characteristics of tumor cells						Outcome*	Reference
				Phagocytosis	Birbeck granules	L26	UCHL1	CD68	S100		
1	m/29	+	T	+	—	—	—	+	±	61, died	[7]
2	m/60	+	T	+	—	—	—	±	+	18, died	[7]
3	f/66	+	A,T	+	—	—	—	+	±	30, died	[7]
4	unknown	—	—	+	—	—	ND	+	ND	unknown	[14]
5	m/38	—	T	+	—	—	—	ND	—	21, alive	[15]
6	f/51	—	A	+	—	ND	ND	ND	ND	7, alive	[16]
7	f/6	unknown	L,A,T	+	—	ND	ND	ND	ND	39, died	[17]
8	f/69	+	L,A,T	+	—	—	—	+	±	33, died	this case

Abbreviations : T, thrombocytopenia ; A, anemia ; L, leukopenia ; ND, not done ;*, months from the onset

し得た限りでは、今までに低蛋白血症の原因を説明した報告はなく、脾臓原発 HS に合併する低蛋白血症の病態を明らかにした初めての症例である。しかし、本症例でも各種内視鏡検査、画像検査にても蛋白漏出部位は断定できず、小腸を除く部位での生検による組織学的検討でも異常組織球の粘膜浸潤は証明できなかった。脾臓以外の HS では消化管の生検および切除標本が検討されており、回腸粘膜への高頻度の浸潤が報告されている^{14,18)}。しかし、HS 由来の腫瘍細胞が小腸粘膜へ浸潤しやすい性格を持つかどうかは不明であり、そのメカニズムを説明した報告はなく、今後の検討が待たれる。

本症例における汎血球減少症は、造血に関与するサイトカイン (IL-3, G-CSF, GM-CSF) やビタミン (葉酸, ビタミン B₁₂, ビタミン B₆) の不足が原因の 1 つとして疑われた。しかし、G-CSF とビタミンの静脈内補充療法により、著明な改善を認めなかった。ただ、補充しなかった IL-3, GM-CSF は著明に低下しており、蛋白漏出性胃腸症に続発した造血因子欠乏は検索したもの以外にも及び、汎血球減少症を引き起こした可能性も考えられた。なお、過去の症例において、サイトカインを測定した報告を認めなかった。さらに、フェリチンや sIL-2r の高値などからは、腫瘍細胞の骨髓浸潤による血球貪食によるものが疑われた。骨髓検査は初診時を含め 5 回施行したが組織球系細胞の増殖は認められなかった。ただ、もし腫瘍細胞が骨髓内で局所的に増殖していた場合は、穿刺吸引および生検に

て腫瘍部分を採取できなかった可能性もあり、原疾患の腫瘍浸潤や、血球貪食症候群は完全には否定できないと思われる。

本症例では低蛋白血症と汎血球減少症に対し CHOP 療法は不応であったが、VP16 と PSL の併用療法は有効であった。過去の報告によれば、HS の患者に対する多剤併用化学療法として CHOP 療法³⁾、MECP 療法 (ミトキサントロン, VP16, カルボプラチン, PSL)⁷⁾、BACOP 療法 (プレオマイシン, ADR, CPM, VCR, PSL)⁹⁾ などが選択されている。症例によっては放射線療法が選択された報告もある^{1,4)}。脾臓原発症例のうち数例は、脾摘後に汎血球減少症と低蛋白血症が一過性に改善したことが報告されており^{7,14,15,17)}、本症例でも脾摘後に検査値の改善を認めた。

皮膚原発の HS⁹⁾ は、一般的には進行性で長期生存症例は少ないと報告されている。一方、脾臓に病変が限局している HS では、表 1 のごとく、進行は比較的緩徐で長期生存を保っていた。

今回、脾臓原発 HS で、特異な合併症を来とし、VP16 と PSL の併用が有効であった症例を報告した。本疾患に関して今後の検討が期待される。

謝辞：本症例の診断に際しまして、中村栄男先生 (愛知県がんセンター病院・臨床検査部) には大変にお世話になりました。心から感謝致します。

文 献

- 1) Milchgrub S, Kamel WO, Wiley E, Vuich F, Cleary LM, Warnke AR : Malignant histiocytic neoplasms of the small intestine. *Am J Surg Pathol* 16 : 11-20 1992

- 2) Kamel WO, Gocke DC, Kell LD, Cleary LM, Warnke AR : True histiocytic lymphoma : a study of 12 cases based on current definition. *Leuk Lymphoma* 18 : 81-86 1995
- 3) Mirchandani I, Shah I, Palutke M, Varadachari C, Tabaczka P, Franklin R, Bishop C : True histiocytic lymphoma. A report of four cases. *Cancer* 52 : 1911-1918 1983
- 4) Miettinen M, Fletcher CDM, Lasota J : True histiocytic lymphoma of small intestine. Analysis of two S-100 protein-positive cases with features of interdigitating reticulum cell sarcoma. *Am J Clin Pathol* 100 : 285-292 1993
- 5) Thomas P, Said JW, Rosenfelt FP, Heifetz LJ : True histiocytic lymphoma : an immunohistochemical, ultrastructural study of two cases. *Am J Clin Pathol* 81 : 243-248 1984
- 6) Ralfkiaer E, Delsol G, O'connor TJN, Brandtzaeg P, Brousset P, Vejlsgaard GL, Manson DY : Malignant lymphomas of true histiocytic origin. A clinical, histological, immunophenotypic and genotypic study. *J Pathol* 160 : 9-17 1990
- 7) Kimura H, Nasu K, Sakai C, Shiga Y, Miyamoto E, Shintaku M, Wakatsuki S, Tominaga K, Abe M, Maruyama Y : Histiocytic sarcoma of the spleen associated with hypoalbuminemia, hypo gamma-globulinemia and thrombocytopenia as a possibly unique clinical entity report of three cases. *Leuk Lymphoma* 31 : 217-224 1997
- 8) Darrell CJ, Kenneth AF : Recent advances in flow cytometry : application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 90 : 2863-2892 1997
- 9) Cline JM : Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 84 : 2840-2853 1994
- 10) Lauritzen FA, Ralfkiaer E : Histiocytic sarcomas. *Leuk Lymphoma* 18 : 73-80 1995
- 11) Furukawa F, Taniguchi S, Oguchi M, Komura J, Takiuchi H, Shirakawa S : True histiocytic lymphoma. *Arch Dermatol* 116 : 915-918 1980
- 12) van der Valk P, van Oostveen JW, Stel V, van der Kwast TH, Melief CJM, Meijer CJLM : Phenotypic and genotypic analysis of large-cell lymphomas, formerly classified as true histiocytic lymphoma : identification of an unusual group of tumors. *Leuk Res* 14 : 337-346 1990
- 13) Soslow RA, Davis RE, Warnke RA, Cleary ML, Kamel OW : True histiocytic lymphoma following therapy for lymphoblastic neoplasms. *Blood* 87 : 5207-5212 1996
- 14) Hanson CA, Jaszcz W, Kersey JH, Astorga MG, Peterson BA, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G : True histiocytic lymphoma : histopathologic, immunophenotypic and genotypic analysis. *Br J Haematol* 73 : 187-198 1989
- 15) Franchino C, Reich C, Distenfeld A, Ubriaco A, Knowles MD : A clinicopathologically distinctive primary splenic histiocytic neoplasm. Demonstration of its histiocytic derivation by immunophenotypic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 12 : 398-404 1988
- 16) Govoni E, Bazzocchi F, Pileri S, Martinelli G : Primary malignant fibrous histiocytoma of the spleen : an ultrastructural study. *Histopathology* 6 : 351-361 1982
- 17) Johnson DE, Greip JA, Baehner RL : Histiocytic leukemia following lifelong infection and thrombocytopenia : histologic, metabolic, and bactericidal studies. *J Pediatr* 82 : 664-671 1973
- 18) Cline MJ, Golde DW : A review and reevaluation of the histiocytic disorders. *Am J Med* 55 : 49-60 1973
- 19) Elghetany MT : True histiocytic lymphoma : is it an entity? *Leukemia* 11 : 762-764 1997
- 20) Esteve J, Rozman M, Campo E, Munoz F, Urbano-Ispizuna A, Rozman C : Leukemia after true histiocytic lymphoma : another type of acute monocytic leukemia with histiocytic differentiation (AML-M5c). *Leukemia* 9 : 1389-1391 1995
- 21) van der Valk P, te Velde J, Jansen J, Ruiter DJ, Spaander PJ, Cornelisse CJ, Meijer CJLM : Malignant lymphoma of true histiocytic origin : histiocytic sarcoma. *Virchows Arch* 391 : 249-265 1981

- 22) Hsu SM, Ho YS, Hsu PL : Lymphomas of true histiocytic origin. Expression of different phenotypes in so-called true histiocytic lymphoma and malignant histiocytosis. *Am J Pathol* 138 : 1389-1404 1991
- 23) Lanzkowsky P : *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2nd ed. Churchill Livingstone New York pp493-511 1995
- 24) Hsu S, Hsu P : Phenotypes and phorbol ester-induced differentiation of human histiocytic lymphoma cell lines (U-937 and SU-DHL-1) and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 122 : 223-230 1986