<症例報告>

肝巨大血管腫による Kasabach-Merritt 症候群の 1 例

平田 珠希¹⁾ 佐藤 隆啓¹⁾ 山崎 克¹⁾ 赤池 淳¹⁾
桑田 靖昭¹⁾ 大村 卓味¹⁾ 狩野 吉康¹⁾ 豊田 成司¹⁾
松下 通明²⁾ 神山 俊哉²⁾ 中川 隆公²⁾ 藤堂 省²⁾

要 旨：症例は 58 歳，男性。平成 11 年 8 月近医にて肝右葉に径 16 cm の巨大血管腫を指摘されるも放置。平成 14 年 4 月腹部膨満の増強を自覚し当科外来受診。血液検査にて Hb 6.8 g/dl，血小板 $7.2 \times 10^4 / \mu l$ と著明な貧血と血小板減少を認め入院となった。CT，MRI にて肝右葉を中心に肝外へ突出する径 20 cm を超える巨大血管腫を認めた。入院後貧血の進行と出血斑の拡大を認め，Kasabach-Merritt 症候群と診断し抗凝固療法を開始し，同時に血管腫内の出血と消費性凝固障害に対し肝動脈塞栓療法を施行した。その後貧血の進行が止まり，出血斑，血液凝固系の改善を認めたため，6 月 4 日肝右三区域切除術を施行した。術後経過良好で術直後に凝固系の著明な改善を認めた。

索引用語： 肝血管腫 Kasabach-Merritt 症候群

はじめに

肝血管腫は肝良性腫瘍の中で最も多く，ほとんど無症状で大きさの変化がなく，治療の対象とならないことが多い。しかし稀に増大し巨大血管腫に消費性凝固障害が合併する，Kasabach-Merritt 症候群を呈する。今回我々は著明な貧血と凝固異常を呈した，肝巨大血管腫による Kasabach-Merritt 症候群に対し，補充療法や抗凝固療法，肝動脈塞栓療法を行い，全身状態と凝固異常の改善を図った後，外科的治療を施行し良好な結果を得た 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：58 歳，男性。

主訴：腹部膨隆，背部痛。

既往歴：44 歳時より糖尿病にて近医受診。

現病歴：約 20 年前に健診にて肝血管腫を指摘されていた。平成 11 年 8 月，肝右葉に径 16.5×11 cm の

巨大血管腫を指摘されていたが，血液検査では特記すべき異常所見なく経過観察されていた。平成 13 年 10 月より腹部膨隆を自覚していたが放置。平成 14 年 4 月腹部膨満の増強を自覚し，4 月 22 日当科外来受診。血液検査にて著明な貧血と血小板減少を認め入院となった。

入院時現症：身長 160 cm，体重 62 kg。血圧 118/74 mmHg，脈拍 96/分(整)，体温 37.8°C，眼瞼結膜に貧血を認めたが，眼球結膜に黄疸なし。右側腹部の膨隆，左背部に手掌大の出血斑を認めた。

入院時検査成績(表 1)：Hb 6.8 g/dl，血小板 $7.2 \times 10^4 / \mu l$ と著明な貧血と血小板減少を認めた。また PT の低下，APTT の延長，フィブリノーゲンの低下など凝固異常を認めた。FDP は基準範囲内，Dダイマーは 2 日後に検査して $40 \mu g/ml$ と上昇していた。

3 年前の腹部 CT(図 1)：肝右葉に 16.5×11 cm の

A case of giant hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome

Tamaki HIRATA¹⁾, Takahiro SATOU¹⁾, Katsu YAMAZAKI¹⁾, Jun AKAIKE¹⁾, Yasuaki KUWATA¹⁾, Takumi OMURA¹⁾, Yoshiyasu KARINO¹⁾, Jouji TOYOTA¹⁾, Takashi HASEGAWA²⁾, Michiaki MATSUSHITA³⁾, Toshiya KAMIYAMA³⁾, Takahiro NAKAGAWA³⁾, Satoru TOUDOU³⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Department of Radiology, Sapporo Kosei General Hospital

³⁾The First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

¹⁾札幌厚生病院消化器科，²⁾北海道大学第 1 外科

<受付日 2003 年 4 月 14 日>

表 1 入院時検査所見

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	$6.8 \times 10^3/\text{m}l$	T. P	6.3 g/dl	CRP	0.79 mg/dl
RBC	$2.05 \times 10^6/\text{m}l$	Alb	4.0 g/dl	HBs Ag	(-)
Hb	6.8 g/dl	T. bil	1.2 mg/dl	HCV Ab	(-)
Hct	19.6 %	D. bil	0.3 mg/dl	AFP	4.1 ng/dl
Plt	$7.2 \times 10^4/\mu l$	GOT	12 IU/l	AFP-L3	<0.5 %
Ret	25 %	GPT	7 IU/l	CEA	0.5 ng/dl
Coagulation test		LDH	342 IU/l	CA19-9	10.9 U/ml
PT	42 %	ALP	223 IU/l		
APTT	42 sec	γ -GTP	101 IU/l	ICG _{R15}	2.4 %
Fibrinogen	70 mg/dl	BUN	38.5 mg/dl		
s-FDP	8.6 mg/ml	Cr	1.3 mg/dl		
AT III	94 %

図 1 3年前の腹部CT：(a) 動脈早期相で腫瘍の辺縁から斑状濃染が出現し，(b)，(c) 後期相にかけて濃染が中心部へ拡大しており血管腫の所見である。

図 2 入院時腹部CT：(a)，(b) 肝右葉の血管腫 $21.5 \times 18.3 \text{ cm}$ と増大し，肝外へ突出していた。腫瘍の辺縁からの斑状濃染を認めた。

低吸収腫瘍を認め，動脈相で腫瘍辺縁から斑状濃染が出現し，後期相にかけて濃染部が中心部へ拡大しており，肝血管腫と診断した。

入院時腹部CT(図2)：肝右葉の血管腫は $21.5 \times 18.3 \text{ cm}$ と増大し肝外へ突出していた。腫瘍の辺縁からの斑状濃染を認めた。

図3 入院時腹部MRI：T2強調像でvery high intensityを示し血管腫の所見であった。腫瘤の一部はT2強調像にてhigh intensityを示し，T1で均一にlow intensityを示しており血管腫内の出血と考えられた。

図4 臨床経過

腹部MRI(図3)：T2強調像でvery high intensityを示し血管腫の所見であった。腫瘤の一部はT2強調像にてhigh intensity，T1で均一にlow intensityを示しており血管腫内の出血と考えられた。以上より肝巨大血管腫に伴うKasabach-Merritt症候群と腫瘤内出血と診断した。また，他の部位に血管腫は認めなかった。

入院後経過(図4)：貧血の進行と背部全体から殿部，大腿後面など出血斑の拡大を認め，濃厚赤血球液(MAP)，新鮮凍結血漿(FFP)などの補充療法，メシル酸ガベキサート(FOY)による抗凝固療法を開始した。しかし，その後も全身の出血斑の拡大と，4日後

にはHb 3.9 g/dlと更なる貧血の進行を認め，巨大血管腫内への出血並びに血小板 $5.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，s-FDP 68.6 mg/mlと播種性血管内凝固(DIC)による凝固障害が出現したため，血管腫内の出血と消費性凝固障害に対し肝動脈塞栓療法(TAE)を施行した。右肝動脈造影でcotton wool appearanceを認め，スポンゼル細片にてTAEを施行した(図5)。抗凝固療法開始後10日(TAE後6日)で貧血の進行が止まりMAPの輸血が中止可能となった。また出血斑の改善も認めた。しかしその後も血小板数，フィブリノーゲンなどは低値で経過し，抗凝固療法からの離脱が困難であったため，外科的治療を選択した。治療開始から約6週

図5 肝動脈造影：(a)，(b) 右肝動脈造影にて cotton wool appearance を認めた。

図6 手術所見：(a)，(b) 肝血管腫は右上腹部全体を占め、肝門部は左側に圧排されていた。(c) 摘出臓器は縦 35 cm×横 25 cm×高さ 15 cm で、(d) 断面にて被膜内は海綿状で一部血腫を認めた。

後の6月4日、北海道大学第1外科にて手術が施行された。肝血管腫は右上腹部全体を占め(図6)、肝門部は左側に圧排されていたため、肝門部血管操作が困難で肝右三区域切除が施行された。摘出臓器は35×25×15 cm、断面は被膜内が海綿状で、内部には多量

の血液が貯留していた。組織学的には、海綿状の部分では不規則に拡張した血管の増生を認め、海綿状血管腫の所見で、悪性像は認められなかった。また、血栓の器質化を示唆する内皮の乳頭状増生を認めた(図7)。術直後に凝固系の著明な改善を認め、術後15日

図7 病理所見：(a) 海綿状の部分では不規則に拡張した血管腔が認められた。(b) 血栓の器質化を示唆する内皮の乳頭状増生を認めた。

目で退院となった。

考 察

肝血管腫は原発性の肝良性腫瘍の中で最も頻度が高く、男女比は1:3と女性に多く見られる。ほとんどが無症状で大きさの変化もなく治療の対象にならないことが多い¹⁾。腫瘍径が10 cmを超えると約60%で上腹部膨満や腹痛などの症状を呈するようになり、腫瘍径が15 cmを超えると種々の程度の消耗性血液凝固異常症が70%にみられる²⁾。

Kasabach-Merritt 症候群は進行性に増大する血管腫と、著明な血小板減少および全身性の紫斑を呈する疾患で、その半数以上が15歳未満に認められ、特に乳児期に多く、その90%が体表部血管腫である。しかし成人では90%以上が深部型血管腫で肝血管腫が最も多い³⁾。

血管腫の増大する要因としては、腫瘍内出血、腫瘍内血管拡張が考えられている。また巨大肝血管腫は女性の報告例が多く、妊娠中やエストロゲン補充療法中に血管腫の急速な増大を認め、その原因としてエストロゲンが血管腫の血管内皮細胞の増殖を促進させるとの報告がある^{4~6)}。本症例は男性であり、血管腫内の多量の血液貯留を認め、腫瘍内出血による増大が考えられた。

巨大肝血管腫内で凝固障害を引き起こす要因としては明らかになってはいないが、血管腫内での血液の鬱滞により clot を形成し、凝固因子の消費を引き起こすことが要因の1つと考えられている。また血管腫細胞の未熟性のため、内皮細胞の欠損した表面があり、そこに凝固因子やフィブリンの沈着することで凝固障害を引き起こすと考えられている⁷⁾。

Kasabach-Merritt 症候群を伴った肝血管腫の治療法は、切除可能なら外科的治療が選択される^{8,9)}。しかし、Kasabach-Merritt 症候群を合併すると、手術のリスクが高くなるため、安全に行うため手術適応の検討が必要である^{4,8,10)}。10 cmを超える巨大血管腫では Kasabach-Merritt 症候群の合併の可能性や、破裂の危険が高く手術適応である。また圧迫感や疼痛など臨床症状を有する症例や、著しい増大傾向のあるもの、悪性腫瘍との鑑別困難例も適応となる。しかし外科的治療は腫瘍の大きさ、部位、合併症によっては危険を伴うことがあり、より非侵襲的な経カテーテル的肝動脈塞栓術など血流遮断治療が選択されることもある^{3,11,12)}。塞栓術は姑息的であり血流遮断後、側副血行路の発達による腫瘍の再増大の可能性があるが、良好な結果を得ている報告もあり、今後の検討が必要である。両葉に及ぶ切除不能な巨大血管腫に対しては、肝移植を選択し成功した報告例もみられた^{13,14)}。

小児に多い体表の血管腫に対しては、ステロイド療法や、放射線照射が選択されることがあるが、ステロイドの長期使用や放射線照射による副作用が問題となる¹⁵⁾。またステロイドが逆に血管壁の弾性線維の代謝を抑制し血管腫血管壁の脆弱化を惹起し、破裂に至った可能性も考えられた症例もある¹²⁾。最近、IFN α が新生血管抑制に効果があるとの報告がありステロイド抵抗性の血管腫に有効であると考えられている^{16~18)}。ただしステロイドや放射線療法、IFN α に関しては本症例のような成人の肝血管腫に対する報告例はなく、今後の検討が必要である。

本症例は成人男性の Kasabach-Merritt 症候群で比較的稀な例であった。平成11年8月の初診時には血

液学的異常を認めなかったが、平成13年9月の時点でHb 10.8 g/dL, 血小板 $10.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値を示していた。今回、血管腫内出血をきっかけとして更なる貧血と血小板減少を引き起こしたと考えられた。巨大血管腫内の出血によりDICとなり一時全身状態が悪化したが、術前の抗凝固療法やTAEなどの内科的治療により全身状態の改善を認めたこと、また巨大血管腫であったが肝右葉に限局していたため手術が可能となった。術後経過は良好で凝固障害も術直後に著明な改善を認めた。

おわりに

今回我々は肝巨大血管腫によるKasabach-Merritt症候群に対し、外科的治療により良好な結果を得た。外科的治療はKasabach-Merritt症候群の根治的治療であるが、本症例のように高度の出血、凝固障害により全身状態が悪化している症例に対しては肝動脈塞栓術などの治療法の検討も必要である。

文 献

- 1) Gandolfi L, Leo P, Solmi L: Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 32: 677-680, 1991
- 2) 高安賢一: 良性肝腫瘍。「肝臓の画像診断」浅井宏祐編, 文光堂, 1996, p 52-75
- 3) 渡辺利枝子, 桜井由美子, 鈴木 正, 他: Kasabach-Merritt 症候群の統計的観察. *皮膚臨床* 28: 597-601, 1986
- 4) 徳原 真, 森 俊幸, 杉山政則, 他: 肝血管腫. *外科治療* 82: 296-300, 2000
- 5) Xiao X, Hong L, Sheng M, et al: Promoting effect of estrogen on the proliferation of hemangioma vascular endothelial cells in vitro. *J Pediatr Surg* 11: 1603-1605, 1999
- 6) Conter RL, Longmire WP Jr: Recurrent hepatic hemangiomas. Possible association with estrogen therapy. *Ann Surg* 2: 115-119, 1988
- 7) Watzke H H, Linkesch W, Hay U: Giant hemangioma of the liver (Kasabach-Merritt Syndrome): Successful suppression of intravascular coagulation permitting surgical removal. *J.Clin Gastroenterol* 11: 347-350, 1989
- 8) 土屋 玲, 土屋嘉昭, 梨本 篤: Kasabach-

Merritt 症候群を呈した肝巨大血管腫の1例. *外科* 62: 1315-1318, 2000

- 9) Popescu I, Ciurea S, Brasoveanu V, et al: Liver hemangioma revisited: current surgical indications, technical aspects, results. *Hepatogastroenterology* 39: 770-776, 2001
- 10) 久保正二, 木下博明, 広橋一裕: 肝血管腫の手術. *外科治療* 76: 796-798, 1997
- 11) Billio A, Pescosta N, Rosanelli C, et al: Treatment of Kasabach-Merritt Syndrome by embolization of a giant liver hemangioma. *Am J Hematol* 66: 140-141, 2001
- 12) 野口智幸, 吉田道夫, 柳 統仁: 経カテーテル的動脈塞栓術が著効したKasabach-Merritt 症候群を伴う肝血管腫の1例. *臨床放射線* 45: 1185-1189, 2000
- 13) Longeville JH, De la Hall P, Dolan P, et al: Treatment of a giant hemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *UPB Surg* 10: 159-162, 1997
- 14) Kumashiro Y, Kasahara M, Nomoto K, et al: Living donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome with a posterior segment graft. *Liver Transpl* 8: 721-724, 2002
- 15) Akiyoshi K, Mizote H, Tanaka Y, et al: Capillary hemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome in a neonate: Report of a case. *Jpn Surg* 30: 86-88, 2000
- 16) Nako Y, Fukushima N, Igarashi T, et al: Successful interferon therapy in a neonate with life-threatening Kasabach-Merritt syndrome. *J Perinatol* 17: 244-247, 1997
- 17) Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J: Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 22: 1456-1463, 1992
- 18) Hesselmann S, Miche O., Marquardt T, et al: Case report: Kasabach-Merritt syndrome: a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol* 75: 180-184, 2002