

脳転移をきたした悪性血管内皮腫の2剖検例

川崎医科大学 人体病理

那 須 義 功, 真 鍋 俊 明

同 神経病理

調 輝 男

同 神経内科

安 田 雄

同 皮膚科

岡 大 介

同 循環器内科

中尾 正俊, 三竹 啓敏, 沢山 俊民

(昭和58年9月22日受付)

Two Autopsy Cases of Malignant Hemangioendothelioma with Metastasis to the Brain

Yoshikatsu Nasu and Toshiaki Manabe

Department of Human Pathology
Kawasaki Medical School

Teruo Shirabe

Division of Neuropathology, Department of Pathology
Kawasaki Medical School

Takeshi Yasuda

Division of Neurology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

Daisuke Oka

Department of Dermatology
Kawasaki Medical School

Masatoshi Nakao, Hirotohi Mitake
and Toshitami Sawayama

Division of Cardiology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

(Accepted on September 22, 1983)

脳転移を起こした悪性血管内皮腫の2剖検例を報告した。

症例は、36歳男性、および68歳男性で、腫瘍の原発巣は前者が皮膚、後者は脾臓と考えられた。組織学的に腫瘍は異型性を伴った上皮様細胞が血管腔を形成するように、あるいは充実性に浸潤増殖していた。脳においては、腫瘍転移巣は血腫病巣を主体として認められた。

転移所見ならびに出血機序などについて若干の文献的考察を加えて報告した。

Two cases of malignant hemangioendothelioma with metastasis to the brain were described.

Primary lesion of the first case was the skin and that of the second case was thought to be the spleen.

The tumor was histologically characterized by a papillary vasoformative pattern manifested by the epithelial-like cells showing nuclear atypism.

Features of cerebral metastatic sarcoma was described and pathogenetic mechanisms of the bleeding seen in the lesion were discussed.

Key Words ① Metastatic brain tumor ② Malignant hemangioendothelioma
③ Large hematoma

I はじめに

転移性脳腫瘍の中で肉腫の占める割合は少なく、中でも悪性血管内皮腫は発生頻度において全肉腫の1%未満で、稀な腫瘍とされている。

転移性脳腫瘍の中で、出血を伴うものとしては悪性絨毛上皮腫、悪性黒色腫、肺癌などが知られている。

今回、我々は脳転移をきたした悪性血管内皮腫の2症例を経験した。いずれも転移巣は肉腫的に血腫病巣として認められ、出血を起こしやすい転移性脳腫瘍の例として考慮されるべきものと考えた。以下、転移所見、出血機序など、若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例1：36歳、男性、事務員。

主 訴：皮下腫瘍。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父親が食道癌、母親が子宮癌にて死亡。

現病歴：昭和45年（23歳）頃より右上腕内側皮下腫瘍に気づくも放置していた。その後、腫瘍が増大し右関節痛を生じた。昭和53年5月、9月に摘出術を受けたが再発し、全身の皮膚転移を認めた。昭和54年5月頃、右上肢のしびれ感、筋力低下を認め7月に右尺骨神経周囲の腫瘍摘出術を受けた。11月に治療のために本学皮膚科に入院した。

診察所見：身長170cm、体重81kg。意識清明。右上腕に8×6cm大の腫瘍を触知する他、

頭皮など全身の皮膚に腫瘍を認め一部のものは中央部が壊死におちいり易出血性。体温36.2°C、脈拍整76/分、血圧138/84mmHg。貧血、黄疸なし。両下顎部および頸部に大豆大のリンパ節腫脹を触知した。胸、腹部は特記すべき所見なし。神経学的検査では、右手尺骨側の知覚脱失が認められた他、運動麻痺、病的反射は認められなかった。

入院時検査成績：血液検査、生化学検査では赤沈が1時間28mmと速進が認められた他、特に異常所見は認められなかった。蛋白分画、尿、ミネラル検査でも異常所見は認められなかった。

入院後経過：12月に局所腫瘍に対する放射線療法が開始され、下顎部に総量8700rad、右上肢に総量5200rad、後頭部に総量4000radが照射された。入院後、胸部レントゲン写真において肺野に散在性に転移所見が認められた。昭和55年1月からは、シスプラチン（CDDP）療法および塩酸ドキソルピシン（アドレアマイシン）を併用した化学療法が行われた。しかし、皮膚腫瘍、あるいはレ線上、肺野腫瘍への効果が認められず放射線療法、化学療法が中止され、以後免疫療法のみ行った。2月頃より、胸腹部痛が出現増強し、また右側腹部から臍部にかけて知覚鈍麻が出現した。7月頃より意味のわからない言葉話し出し、8月に入って右動眼神経麻痺、左外転神経麻痺が出現した。中旬より激しい頭痛を訴え項部強直が出現し死亡した。全経過約10年。

剖検所見：一般臓器では腫瘤は皮膚，肺，脾，腎，横隔膜，胸膜，リンパ節，骨に認められた。その他の体幹臓器の所見としては，肺水腫および肺梗塞などが認められた。脳は固定後重量 1600 g。脳硬膜は左頭頂部内側に約 1 cm 大の出血を伴った腫瘍巣を認めた。軟膜は脳底部において混濁を認めた。脳表面に露出した腫瘍巣を左前頭葉，小脳に認めた。剖面では，前頭部前額断面において，左前頭部下面，上部皮髄境界部を中心に出血，壊死を伴った腫瘍病巣を認めた (Fig. 1)。病巣は肉眼的に 4 mm 大のものから約 5×4 cm 大までの 7 個を認めた。

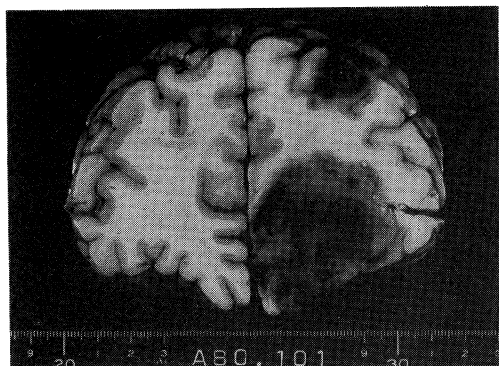


Fig. 1. Sagittal section of the frontal lobe of case 1. Hemorrhagic lesions are located in the left middle and frontal orbital gyri.

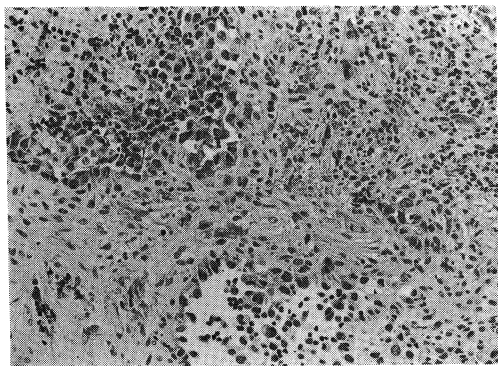


Fig. 2. Photomicrograph of the biopsied skin of case 1. Tumor is formed of irregular vascular channels that infiltrate dermis and create a network of sinusoids. H. E., ×108.

組織学的所見：昭和 54 年 11 月入院時の皮膚生検像 (S-15021) では，H. E. 染色で真皮上部から深部にかけて多形あるいは紡錘形のやや広い胞体を持ち，核小体の比較的明瞭な上皮様細胞が乳頭状，あるいは血管裂隙を形成して浸潤増殖しており，腫瘍巣内には壊死や出血を伴っていた (Fig. 2)。一般臓器における転移巣も前述した組織像を呈した腫瘍細胞の浸潤増殖が認められた。いずれも出血，壊死などを特徴としていたが，特に脳において，腫瘍組織自体は小さく，ほとんどが血腫，壊死組織よりなっていた。

症例 2：68 歳，男性，被服業。

主 訴：頭痛，全身痛。

既往歴：昭和 48 年頃，検診にて心肥大を指摘されたことがある。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 52 年 6 月 (62 歳) 頃，感冒に罹患後，軽作業においても呼吸困難が出現するようになった。昭和 55 年 3 月頃，呼吸困難が増強，起座呼吸が出現したため本院循環器内科受診，僧帽弁狭窄症と診断され入院した。約 1 カ月間の入院中，ジギタリス剤，利尿剤などで治療を受け，日常生活に軽度制限を受ける状態で退院した。昭和 57 年 11 月初旬。朝出勤時に突然左下肢の激痛および同部の運動障害が出現し，本院救急部受診し左大腿動脈血栓症と診断され，緊急に血栓除去術を受け入院した。脳梗塞の合併の有無を検索するため脳 CT を行った際，多発性転移性脳腫瘍を指摘された。原発巣検索が行われたが，胸部レントゲン像で転移性陰影を認めたのみで不明であった。無治療で昭和 57 年 12 月初旬に退院した。この頃より左下肢の筋力低下，失見当識，近位記憶障害，歩行障害などが出現した。退院後，数日して激しい頭痛，全身痛が出現し本院循環器内科に再入院した。

診察所見：身長，体重，測定できず。意識傾眠状態。体温 37.2°C，脈拍絶対不整脈 58/分，血圧 100/68 mmHg。貧血，黄疸なし。皮膚乾燥状態。胸部において，第 5 肋骨，中腋窩線上にお

いて心尖拍動を抬起性に触知した。腹部には特記すべき所見は認められなかった。神経学的検査では瞳孔不正（左2mm, 右2.5mm）を軽度認めた。左上下肢の筋力低下を軽度に認めたが、歩行、協調運動などの検査は行えなかった。

入院時検査成績：血液検査では赤血球 517×10^4 、ヘマトクリット49%、白血球12200、赤沈、1時間値7mm。血清電解質、ナトリウム141.6 mEq/l、カリウム4.1 mEq/l。血清化学検査、血清タンパク5.8g/dl、血糖225mg/dl。尿所見、pH 6.0、比重1036、タンパク(+)、糖(++)。血液ガス、pH 7.534、 PCO_2 26.1 mmHg、 PO_2 101.4 mmHg、B. E +1.2 mEq/l、 HCO_3^- 21.5 mEq/l、 CO_2 22.3 mEq/l。

脳CT所見：12月循環器内科入院時。眼窩上縁と外耳孔を結ぶ線（OMline）上6.1cmの部位では、左前頭葉、右脳梁膨大部、左後頭葉などに周囲 low density area を伴った high density area が認められた。mass effect は明らかでなく、contrast enhancement (CE) したものは一部に増強される部位も認められたが変化がないものもあった（Fig. 3）。



Fig. 3. Plain CT of case 2. Irregularly round high density areas are seen in the left frontal lobe, left occipital lobe and right side of the splenium of the corpus callosum. A perifocal low density area is seen around the lesion of the left frontal lobe.

入院後経過：脱水状態に対して輸液療法を行っていたが、12月中旬頃より両下肢弛緩性麻痺が出現、その後意識状態も半昏睡に移行した。12月下旬には痛み刺激に対して除脳硬直姿勢をとるようになり、また血圧低下をきたし死亡した。全経過約2週間。

剖検所見：一般臓器では腫瘍病巣が肺、消化管、腎、心臓（左房）、脾、リンパ節などに認められた。その他の体幹臓器の所見としては、肺うっ血、僧帽弁狭窄症、小腸穿孔性潰瘍、汎発性腹膜炎などが認められた。

脳は固定後重量1400g。脳硬膜において右前頭部および頭頂部の大脳鎌の左右に0.5~1.0cm大の出血を伴った腫瘍巣を認め、脳表面の露出した腫瘍巣と癒着していた。軟膜は全体に軽い血管の充盈が認められた。脳表面には左前頭極、右頭頂部、右後頭極に出血を伴って露出した腫瘍を認めた。剖面において、基底核、視床を通る水平断面では、左前頭葉、左右の後頭葉皮髄境界、右視床、右脳梁膨大部などに出血を伴った腫瘍巣を認めた（Fig. 4）。肉眼的に

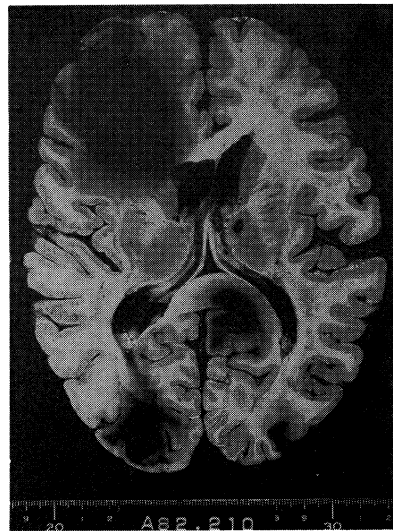


Fig. 4. Horizontal section through the basal ganglia of case 2. Multiple metastatic lesions are located in the left frontal, left occipital, right thalamus, right occipital and right side of the splenium of the corpus callosum. The metastatic lesions are largely hemorrhagic.

5 mm から約 4×6 cm 大の合計 16 個の病巣が認められた。

組織学的所見: 剖検時、腫瘍は種々の臓器に転移しており、原発巣を断定するのは困難であった。しかし、脾臓において、組織学的に、類洞を構成する内皮細胞との間に移行像が認められ、原発巣として脾臓が推定された。脾臓では H. E. 染色で症例 1 と類似した、多形あるいは紡錘形の上皮様細胞が、充実性あるいは血管裂隙を形成して浸潤増殖していた (Fig. 5)。渡銀染色を行うと好銀線維が腫瘍細胞を取り囲むように認められた (Fig. 6)。肺の転移腫瘍巣を酵素染色を用いて Factor VIII を染めると胞体内に陽性所見を認め、腫瘍細胞の血管内

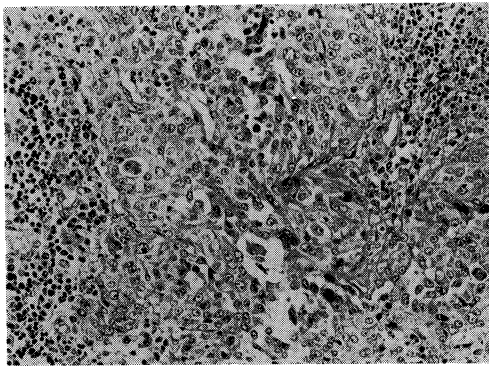


Fig. 5. Spleen of case 2, showing epithelial-like cells forming irregularly anastomosing vascular channels within solid nests. H. E., $\times 108$.

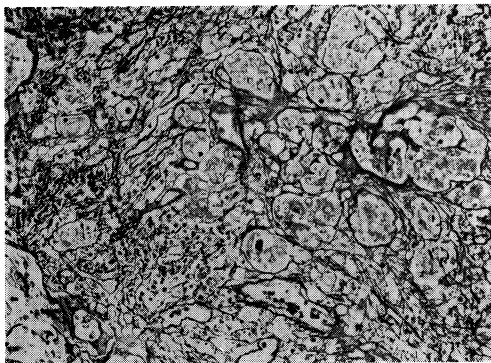


Fig. 6. Spleen of case 2. Vascular lumina are clearly demonstrated by the reticulin stain. Reticulin stain., $\times 108$.

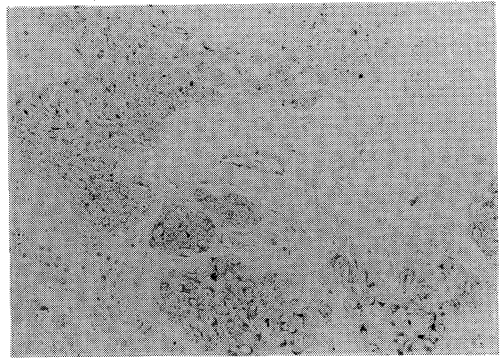


Fig. 7. Metastatic lesions of the lung of case 2. Immunohistochemical localization of Factor-VIII-associated antigen within the epithelial-like tumor cells. PAP method., $\times 108$.

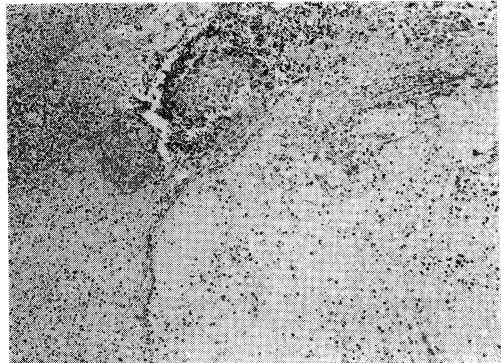


Fig. 8. Photomicrograph of the brain of case 2 showing a small tumor nest seen in the large hematoma. H. E., $\times 25$.

皮への分化を示唆する (Fig. 7)。脳の転移巣では、腫瘍巣は極く小さく、ほとんどが血腫で占められていた。腫瘍組織周囲には壊死組織が認められた (Fig. 8)。

III 考 按

症例 1, 症例 2 とも血管裂隙形成など、独特の組織構築を認めたこと、渡銀染色によって裂隙形成する細胞周囲を取り囲むように好銀線維を認めたこと、Factor VIII 陽性所見などから本症を悪性血管内皮腫と診断した。

転移性脳腫瘍の頻度について諸家の報告によれば、軟膜、硬膜を含めた場合、全癌症例の 4.2—37% と幅広く、多い場合では、約 3 分の

1に中枢神経系への転移が認められると報告されている^{1)~3)}。その中で特に中枢神経系に転移しやすい腫瘍として、肺癌、乳癌、腎癌、前立腺癌、悪性リンパ腫、白血病などが知られている^{1)~3)}。また頻度は少ないが悪性黒色腫なども転移しやすい腫瘍である³⁾。上皮性、非上皮性の悪性腫瘍を比較した場合、血液リンパ系腫瘍を除く、いわゆる肉腫の脳転移の頻度は著しく低い^{1)~3)}。

Espanaら⁴⁾は114例の肉腫症例で頻度の高いものから、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫などを報告しており、頭蓋内転移が認められたものは11例、約18%を占めた。それらのうちでは横紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫などの頻度が高いと報告している。

悪性血管内皮腫の肉腫に占める割合は1%未満とむしろ少ない⁵⁾。部位別発生頻度で多い部位は、皮膚および軟部組織が圧倒的に多く、皮膚では頭頸部が比較的多い⁶⁾。次いで乳房、肝臓、骨、脾臓などがあげられている⁵⁾。脾臓あるいは心臓原発のものとは稀とされているが、これらの臓器原発のものでは、脳に転移する頻度は比較的高いと報告されている^{7)~9)}。

悪性腫瘍の初発症状が頭蓋内転移によって出現することがあり、この場合原発巣の断定が困難で、術後あるいは剖検によってのみ原発巣が明らかにされることも珍しくない。この場合、最も多いものとして肺癌などが指摘されている¹⁰⁾。初発症状としては頭痛、運動障害、知覚異常などが多く、診断が下された時点では、人格変化、脳神経麻痺などの症状を伴っている場合が多い¹¹⁾。症状の出現機序については、転移する腫瘍の転移形式の差異に由来することが考えられている^{11), 12)}。

症例2の場合、臨床的には脳出血の症状で発症したが、特発性脳出血の原因として脳腫瘍の占める割合は0.9—10%であり、その中で転移性脳腫瘍が約半数を占めている^{13), 14)}。原発性脳腫瘍で出血を伴う頻度の高いものに、神経膠腫、特に悪性神経膠腫の頻度が高い。この他髄膜腫、脈絡膜乳頭腫などがある¹⁴⁾。一方、転移性脳腫瘍では、肺癌、腎癌、悪性絨毛上皮

腫、悪性黒色腫などがあげられている^{13)~16)}。Mandybur¹⁵⁾は出血の合併頻度として神経膠腫が0.8%に対し、転移性脳腫瘍の頻度が14%で転移性脳腫瘍の合併頻度が高いと報告している。

症例2において、脳CT所見でhigh density areaを認め血腫様病巣として認められた。また剖検では症例1および2ともに、明らかな血腫の形成が認められ、腫瘍組織自体は血腫に比して非常に小さかった。

一般に転移性腫瘍のCT像として山内ら¹³⁾は、

① 血腫が脳出血発生部位としてはatypicalな場所に存在する。

② 単純CTでは血腫を示唆する高吸収域のCT値は不均一な場合が多く、一部にリング状に高吸収域がみられる場合がある。

③ 周囲に著明かつ広汎な脳浮腫を伴う。

④ CEにより腫瘍の一部に増強効果がみられることが多い。

⑤ 多発性病巣が存在しうる。

という特徴をあげている。Zimmermanら¹⁶⁾は、脳腫瘍による脳出血CT像を3つに分類し、各Typeを更に細分類して報告しているが、転移性のもものでは血腫辺縁部にCE陽性の腫瘍が認められるか、腫瘍辺縁部で出血性梗塞が起こり、これによる吸収域がみられることが多いと報告している¹³⁾。本症もこれらの所見とほぼ一致する所見が認められた。

本症例の如く、頭蓋内転移性腫瘍で巨大な血腫病巣を伴ってくるものに、悪性絨毛上皮腫、悪性黒色腫、肺癌などが報告されている¹⁵⁾。

Mandybur¹⁵⁾は転移性脳腫瘍からの出血は急速に発育する腫瘍辺縁部あるいは浸潤の起こっている周囲のDamage brainから発生すると考えている¹³⁾。一方、頭蓋内腫瘍のうち、悪性神経膠腫の出血機序としてGlassら¹⁷⁾は、

① 腫瘍内血管の内膜増殖のため、血管の閉塞が起こり、壊死、出血を起こす。

② 腫瘍内血管壁は薄く、もろいので、腫瘍の発育に従って歪曲され容易に出血する。

③ 腫瘍細胞による血管浸潤によって出血する。

と述べている¹⁴⁾。本症のような悪性血管内皮腫は、腫瘍の血管内皮細胞由来という発生母組織、それに伴う組織構築の特異性も上記のような要因に加味されていると考えられる。

脳CTから、その脳腫瘍組織を鑑別すること

は困難と考えられるが、近年、肉腫の頭蓋内転移の増加が指摘されており⁴⁾、また転移性脳腫瘍として初発する腫瘍もある。この場合血腫病巣を特徴とするものの中に、頻度は稀であるが本症例のような悪性血管内皮腫も考慮する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Lesse, S.: Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. Arch. Neurol. Psychiatry 72: 133—153, 1954
- 2) Posner, J. B. and Chernik, N. L.: Intracranial metastasis from systemic cancer. Advanc. Neurol. 19: 579—592, 1978
- 3) 平野朝雄, 北条俊太郎: 中枢神経における転移性脳腫瘍について. 病理学よりみた解説. —第1部— 脳神経外科 8: 509—518, 1980
- 4) Espana, P., Chang, P. and Wiernik, P. H.: Increased incidence of brain metastasis in sarcoma patients. Cancer 45: 377—380, 1980
- 5) Enzinger, F. M. and Weiss S. W.: Soft tissue tumor. ed. by Harshberger, S. E. 1st ed, St. Louis, C. V. Mosby Co. 1983, pp. 422—449
- 6) Maddox, J. C. and Evans, H. L.: Angiosarcoma of skin and soft tissue: A study of forty-four cases. Cancer 48: 1907—1921, 1981
- 7) Nurick, S. and Mair, W. G. P.: Brain metastasis from Hemangio-endothelioma of the spleen. Report of a case. Acta Neuropathol. (Berl.) 14: 345—349, 1970
- 8) Chen, K. T. K., Bolles, J. C. and Gilbert, E. F.: Angiosarcoma of the spleen. A report of two cases and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. 103: 122—124, 1979
- 9) Gröntoft, O. and Hellpuist, H.: Cardiac hemangio-endotheliosarcoma. Review of the literature and report of a case. Acta Pathol. Microbiol. Scand. [A] 85: 33—41, 1977
- 10) Ebels, E. J. and Meulen, D. M.: Cerebral metastasis without known primary tumor. A retrospective study. Clin. Neurol. Neurosurg. 80: 195—197, 1977
- 11) 大井静雄: 悪性腫瘍の頭蓋内転移. Parenchymal type, leptomeningeal type, diffuse type の分類とその臨床的意義 (第1報) Clinical manifestations. 脳神経外科 6: 29—37, 1978
- 12) 石森彰次: 転移性脳腫瘍. 脳神経 19: 754—764, 1967
- 13) 山内康雄, 栗本匡久, 諏訪 純, 三木一仁, 中島孝之, 河村悌夫, 松村 治, 寺浦哲昭, 寺野允将: 脳出血で発症した転移性脳腫瘍. CT 像と診断. 治療上の問題点. 脳神経外科 9: 927—933, 1981
- 14) 藤田勝三, 松本 悟: 脳腫瘍に合併した脳内出血症例の臨床病理学的検討. 脳神経外科 8: 929—934, 1980
- 15) Mandybur, T. I.: Intracranial hemorrhage cause by metastatic tumors. Neurology 27: 650—655, 1977
- 16) Zimmerman, R. A. and Bilaniuk, L. T.: Computed tomography of acute intratumoral hemorrhage. Radiology 135: 355—359, 1980
- 17) Glass, B. and Abott, K. H.: Subarachnoid hemorrhage consequent to intracranial tumors. Review of literature and report of seven cases. Arch. Neurol. Psychiatry 73: 369—379, 1955