悪性血管内皮細胞腫の化学療法

化学療法著効により長期（12年）生存した
悪性血管内皮細胞腫の1例

柳川 茂*

Summary

Malignant hemangioendothelioma(MHE) of the scalp is a highly malignant neoplasm with few long term survivors. Because of its rarity and high mortality rate, little is known about effective treatment for disseminated MHE. Although IL-2 immunotherapy have been enthusiastically studied in Japan, its clinical effectiveness of preventing the metastasis is questionable. We report a patient with metastatic MHE of the scalp who achieved a long-term clinical remission after treatment with cis-platinum and ifosfamide. The 12-year course of his disease is the longest reported survival in Japan with documented metastatic MHE of the scalp. As several patients have been effective by general chemotherapy in the literature, some new chemotherapeutic agents should be undertaken to MHE patients in the future.

はじめに

悪性血管内皮細胞腫（以下 MHE と略す）は主に高齢者の頭顔部に好発する比較的稀な腫瘍であるが、周知の如く転移能力が高く、その予後は劣悪である。MHE 治療の問題点を挙げるに、局所コントロールとして外科的切除、放射線療法、IL-2 療法など種々の治療法が検討され効果をあげてきたが、その遠隔転移予防と治療に良い方法がみつからないことである。今回、再発を繰り返す MHE の転移巣に全身化学療法が著効して長期に生存した 1 例を経験したので、その詳細を報告しつつ、今後の MHE の集学的治療法につき考察を加えた。

症 例

患 者：81歳，男性，教員

初 診：1983年 7 月（初診時年齢，69歳）

主 訴：右側頭部の易出血性隆起性紅斑

既往歴：26歳時，痔の手術。頭部外傷の既往はない。

家族歴：兄，膀胱癌。弟，胆嚢癌にて死亡。

現病歴：初診 3 ヶ月前，理髪店にて頭部の皮疹を指摘された。皮疹は徐々に拡大，隆起して出血，痂皮を繰り返すため近医を受診し，脂漏性湿疹とモンドール病の疑いにて当科を紹介された。

初診時現症：頭頂部から右側頭部にかけて 16×13cm 大，比較的境界明瞭な扁平に隆起した紫紅色局面を認めた（図 1）。皮疹は随所で小結節状に隆起して凹凸不整，弾性硬に触れ，一部は易出血性にて血痂を付着する。局面周囲に

* Shigeru YANAGAWA：埼玉県立がんセンター，皮膚科

図 1. 初診時臨床像

は衛星病巣を思わせる病変はなく、後頭部、頸部リンパ節は触知しなかった。

臨床検査成績：末梢血液像，一般生化学，尿検査，各種腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内。胸部X線，異常を認めず。骨シンチ，Ga シンチにて他臓器に異常集積なし。頭部CT，厚さ8 mm の腫瘍にて頭蓋骨に浸潤病変なし。

病理組織学的所見：表皮直下から真皮にかけて著明な毛細管，もしくは小裂隙を形成しながら，腫瘍細胞が数層に配列しつつ，びまん性に増殖している。これらの毛細管もしくは列隙の内側は異型性の強い内皮細胞によって縁どられており，狭く細長い管腔が互いに連絡して，いわゆる anastomosing vascular channels を形成していた(図2)。真皮深層から皮下組織にかけては腫瘍は胞巣を形成して密に増殖する傾向にあり，腫瘍細胞は紡錘型に変化して分化度に乏しいが，随所に小裂隙，毛細管様構造を伴っていた(図3)。免疫組織化学にて腫瘍巣の一部で第8因子関連抗原が陽性を示した。

治療および経過(表1)：1983年8月に広範囲切除，植皮術を施行した。術後は補助的化学療法としてCYVADIC療法(CPA100mg/m²，VCR 1 mg/m²，ADM40mg/m²，DTIC120mg/m²×5 days)を10ヵ月に渡って6コース行った。また家族の希望により丸山ワクチンA&B，週2回皮下注を併用した。経過は良好で，術後2年間は再発転移をみなかったが，化学療法終

図 2. HE 弱拡大像。
表皮直下から真皮にかけての腫瘍のびまん性増殖と小裂隙形成

図 3. HE 強拡大像。
真皮深層では腫瘍は分化度が低く密に増殖する

了後18ヵ月後，1985年12月に左側頭部に再発巣が出現した。1986年2月，第2回手術(切除，植皮術)を施行した(図4)。術後化学療法は行わず，丸山ワクチンのみにて経過を観察し，その後13ヵ月は再発転移を認めなかった。

1987年3月，初回手術後43ヵ月経過して，左肺野に転移巣が出現した。徐々に増大して直径5 cm 大となり，両側肺門部ほか計5個の転移巣を形成するようになり，患者，家族と相談の上，化学療法を試みることになった。CYVADIC療法には薬剤耐性があると考え，シスプラチン(CDDP，20mg/m²×5 days)とその当時軟部肉腫に有効性があるとして出現したイホスファミド¹⁾(IMF，40mg/kg×5 days)を5日法で行ってみたところ，肺転移巣は著明に反応して，

表 1. 治療および経過

1983 年	84	85	86	87	88	89
初回手術 ↓↓↓↓↓	CYVADIC ↓↓↓↓↓	頭皮再発 第 2 回手術		左肺転移→病巣消失 (35 ヶ月) CDDP+IFM ↓↓ ↓ ↓		
1990	91	92	93	94	95	
右肺転移→病巣消失 (11 ヶ月)		頭皮再発、肺病巣再燃→多臓器転移、死亡 耳下腺転移				
CBDCA+IFM ↓↓↓↓↓↓↓↓		第 3 回手術、放射線 CBDCA+IFM ↓↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓				

図 4. 上：初診28ヵ月後，左側頭部の再発巣
下：再発巣，術後

しかし、1990年7月、右上肺野に転移巣の再燃が認められた。患者が入院を希望しないため、今回はカルボプラチン (CBDCA, $300\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ or } 2 \text{ days}$) とイホスファミド (IFM, $40\text{mg}/\text{kg} \times 3 \text{ days}$) 療法を外来通院にて施行したところ、6コースで完全寛解となり、計9コース行った。この後、11ヵ月、無病期間が続いたが、1992年6月、頭皮に小さな再発巣を認め、右肺の病巣も再燃傾向を示したので、カルボプラチン、イホスファミド療法を再開した。1992年11月には、右耳下腺リンパ節転移を認め、化学療法が徐々に効かなくなってきた。耳下腺転移には、放射線療法を併用し、50Gyにて耳下腺転移は消失したが、肺転移巣は化学療法にて一進一退を繰り返し、治療を繰り返すごとに、骨髄抑制も回復しなくなってきた。1994年6月頃より病巣は拡大傾向となり、肺、骨、肝に転移の進展を認め、また、化療による骨髄抑制が著しくなった。1995年5月、肺に血性胸水が多量となり、死亡された。

考 案

1. 局所コントロールと転移予防

(IL-2療法は本当にMHEのfirst choiceか?)

2コースで完全寛解に入った。その後、2コースを追加して計4コース施行し、その後約3年間は肺病変、他部位の病変を認めないまま経過した。

MHEの局所コントロールと転移予防に関しては未だ議論の尽きないところであるが、我国では最近、なぜかIL-2療法ばかりがクローズアップされ、IL-2神話のごとき流行している²⁾³⁾。たしかにIL-2療法は新しい治療法で学問的には興味深い、臨床的にはいくつかの問題を含んでいる。つまり、IL-2療法は、1)全身転移を予防できない、2)高額で入院期間も長くなり、患者のQOLに寄与しない、また、連日の局注は苦痛を伴う、3)有効率が低く、結節性病巣には効かない、などである。IL-2療法はNK活性、LAK活性を上昇させ、全身的免疫能を幾分か強化するのかもしれないが、現在のように単独使用にてMHEの局所コントロールと転移予防を期待するには無理であろう。臨床的にIL-2療法を治療のfirst choiceとするのには大きな疑問を感じる。

一方、MHEの手術療法には賛否両論があるが⁴⁾⁵⁾、原発巣が局限している場合は確実な局所コントロールとして、やはり手術療法が最も迅速で有効な方法と考える。本症の特徴的病態として潜在病巣が広く、容易に再発しやすいことから手術範囲の決定が難しいことなどが指摘されるが、確実に腫瘍量を軽減できる手術療法を欠くことはできない。我々はIL-2不応にて、手術、化学療法の機会を逃し、早急に死に至った本症の2例を経験しており、効果不確実な免疫療法にしていたずらに治療時期を逃してはならないと考えている。IL-2療法や放射線療法は補助的治療法としていつでも追加可能であり(両者は相反する効腫瘍機序であるが)、基本的には補助的局所療法として位置づけるべきであろう。そして、術後に早急に有効と思われる化学療法を強力に施行していかなければ、MHEの再発と旺盛なリンパ性、血行性転移を防ぐことは不可能であろう。

2. MHE 化学療法の進め方

今回の症例は全身化学療法と一部では放射線療法が著明に奏効しており、今後MHEの治療には、有効な化学療法の研究が絶対に必要であ

ると考える。今症例のようにシスプラチンとイフォスファミドによって約3年間の完全寛解を得られたことは今まで報告がなく、さらに定期的な追加投与がなされなかったことが悔やまれよう。通常、本症には術後補助療法としてCYVADIC療法が数回行われるのみであり、その効果もほとんど無効である印象が強かった。しかし、補助的化学療法が有効であるとの意見もあり⁶⁾、CYVADIC療法が無効であるからといって、全ての抗癌剤が利かないという印象をもつべきではない。本症にこれまで化学療法が行われてこなかった理由として、本症は高齢者が多く、副作用が心配されることと、今までに確実に有効な抗癌剤の報告が少ないことがあげられる。また、本邦の多くの論文が化学療法に対して否定的である一因として、本邦皮膚科医が化学療法に不慣れであり、理解不足の点が多々あることも指摘したい。本症の多くが肺転移により短期間で死亡することから、今後ともにますます有効な化学療法剤の開発を求める努力をする必要がある。

最近報告された長期生存例(和歌山医大例)⁷⁾と自験例はともにサイクロフォスファミド(またはイフォスファミド)、シスプラチン(またはカルボプラチン)が有効であり、これらの薬剤は今後積極的に試みられてよいと思う。文献的にはメソトレキセート、アドリアマイシンの有効例が報告されており⁸⁾⁹⁾、その他の軟部腫瘍に有効であるエトポシド、ダカルバジンなどとの組み合わせも有望であろう。また高齢者に対する化学療法は熟練を要するところではあるが、この10年間で、中心静脈栄養、G-CSF、抗セロトニン剤などの登場によってその副作用対策は長足に進歩しており、積極的に高齢者への適応を検討する必要がある。合併症がない限り、60歳代は絶対的適応であると考ええる。抗癌剤の投与方法においても今症例のようにシスプラチンとイフォスファミドが著効した後も、さらに長期に渡る定期的追加投与を試みるなどいくつかの有望な方法が残されている。残念ながら

MHE の症例が少なく追試ができないが、今後全国規模での追試、さらなる有効薬剤の開発を切望する。

本症例は鹿島らが日皮会誌, 96; 1123-1132, 1986にて報告した症例 1 と同一患者であることを追記する。

文 献

- 1) Antman, K.H., et al: Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcomas. *Cancer Treat Rep*, 69: 499-504, 1985.
- 2) 増澤幹男, 他: rIL-2 が著効を示した悪性血管内皮細胞腫. *日皮会誌*, 98: 367-369, 1988.
- 3) 高野晃, 他: 悪性血管内皮細胞腫の再発例に著効を示した rIL-2 持続動注法. *日皮会誌*, 101: 719-725, 1991.
- 4) 多田茂, 他: 高齢者頭部血管肉腫の治療. *日皮会誌*, 101: 1303-1322, 1991.
- 5) Lydiatt, W.M., et al: Angiosarcoma of the Head and Neck. *Am.J.Surg*, 168: 451-454, 1994.
- 6) Silverman, L.R., et al: Chemotherapy for angiosarcoma of the breast. *Cancer Invest*, 12: 145-155, 1994.
- 7) 出口嘉美, 他: Angiosarcoma の長期観察例. *Skin Cancer*, 9: 285-290, 1994.
- 8) Miyata, T., et al: Spontaneous rupture of splenic angiosarcoma; A case report of chemotherapeutic approach and review of the literature. *Surg Today(Japan)*, 23: 370-374, 1993.
- 9) Cunningham, M.J., et al: Treatment of primary ovarian angiosarcoma with ifosfamide and doxorubicin. *Gynecol Oncol*, 53: 265-268, 1994.