ドセタキセル（タキソテール[®]）が有効であった頭部血管肉腫の2例

倉繁 祐太 市坪 美紀 峰村 徳哉 新井圭太郎
磯部 環貴 小宅 慎一 坪井 良治

東京医科大学皮膚科学教室（主任：坪井良治教授）

要旨 ドセタキセルが有効であった頭部血管肉腫の2例を報告した。症例1：70歳男性，左側頭部の紫紅色斑。肝転移あり。症例2：81歳男性，右後頭部の結節。転移なし。25mg/m²/回のドセタキセルを，週1回3週連続点滴投与し，1週休薬期間を設け反復投与した（weekly タキソテール[®]療法）。両症例とも，皮膚症状は一時的にはほぼ消失し，約2.5ヵ月間の寛解期間を得た。その後，局所再発や転移を生じたものの，臨床的には有効であったと言える。頭部血管肉腫は予後不良の疾患で，治療法が確立されていないが，weekly タキソテール[®]療法は数少ない有効な治療法の一つになると考えられた。

Two cases of scalp angiosarcoma successfully treated with Docetaxel (Taxotere[®])

Yuta KURASHIGE, Miki ICHITSUBO, Tokuya MINEMURA, Keitaro ARAI, Tamaki ISOBE, Shinichi OYAKE, Ryoji TSUBOI

Department of Dermatology, Tokyo Medical University

We describe two cases of scalp angiosarcoma treated with Docetaxel infusions at 25mg/m²/day/week for three successive weeks followed by a one-week intermission, the so-called “weekly Taxotere[®] therapy”. One patient was a 70-year-old male with metastasis to the liver, and the other patient was an 81-year-old male with no metastasis. In both cases, all the original erythematous lesions on the scalp had disappeared and the period of remission continued for about 2.5 months. Although the angiosarcoma did eventually recur locally and metastasize, the clinical efficacy of docetaxel therapy was obvious, suggesting that weekly Taxotere[®] therapy may be an option for the treatment of scalp angiosarcoma. [*Skin Cancer (Japan)* 2006; 21: 172-177]

Key words : Angiosarcoma, Docetaxel

はじめに

頭部血管肉腫は高齢者に好発する極めて予後不良の疾患で，種々の治療に抵抗性である。これまで有効な治療法が諸家により模索されてきたが，その中で近年，ドセタキセル（タキソテール[®]）が血管肉腫に対して有効であったとする

報告が散見される¹⁾²⁾。今回我々は，ドセタキセルが有効であったと考えられる頭部血管肉腫の2例を経験したので報告する。

症 例

症例 1

患 者：71歳，男性

初 診：2004 年 3 月 1 日

既往歴：高血圧（61 歳時より）

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003 年 11 月頃、左側頭部を打撲した。同部位に出現した紫斑が拡大したため当科を受診した。

初診時現症：左側頭部に、びらんを伴う小指頭大の紫紅色斑を認めた（図 1）。

病理組織学的所見：真皮浅層に紡錘型の核を

持った異型血管内皮細胞の増殖を認め、真皮内に多数の裂隙が交通し不規則な脈管網を形成していた（図 2）。免疫染色にて腫瘍細胞は CD31 陽性、CD34 および第Ⅷ因子関連抗原は陰性であった。以上より血管肉腫と診断した。

治療および経過（図 3）：肉眼的腫瘍辺縁より 5 cm 離し、下床は帽状腱膜を除去する拡大全摘術および分層植皮術を行った。しかし、切

図 1. 症例 1 初診時臨床像

図 2. 症例 1 生検組織像（10×2.5×35 倍）
真皮浅層に紡錘型の核を持った異型血管内皮細胞が増殖、真皮内に多数の裂隙が交通し不規則な脈管網を形成

図 3. 症例 1 経過

除断端の一部に腫瘍組織を認めたため、週2回 interleukin (IL)-2 70万単位の静脈注射を開始し、電子線30Gyおよびイリジウム30Gyの照射を併用した。しかし、植皮部周辺に紅斑・紫斑・びらんが生じ、また術後肝転移が判明したため、IL-2の静注を中止し、weekly タキソテル療法を開始した。25mg/m²/回を週1回、3投1休のweekly療法を行った。すると、約1ヵ月後には紅斑・紫斑の減少とびらの消失を認め、肝転移巣は縮小し、CT画像上わずかに陰影を認めるのみとなった。しかし、投与開始約2ヵ月半後より紅斑・紫斑が拡大し、投与開始5ヵ月後より血小板数が低下し、慢性DIC状態となった。その後、肝転移、全身状態の悪化により、ドセタキセルの投与を中止し、肺転移巣からの出血による呼吸不全にて、2005年3月、死亡した。

症例2

患者：81歳、男性

初診：2002年10月7日

既往歴：胃潰瘍

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年5月頃より右後頭部に自覚症状のない結節が出現した。2002年9月、近医での生検にて血管肉腫と診断され、当科紹介受診となった。

初診時現症：右後頭部に、2×1.5cm大の表面にびらんと伴う結節を認め、結節の頭頂側には2×1.5cm大の紫紅色斑を認めた(図4)。

病理組織学的所見(他院生検時)：真皮浅層に紡錘形の核を有する異型血管内皮細胞が増殖し、管腔構造を形成していた(図5)。

治療および経過(図6)：患者が外科的手術療法を拒否したため、両側甲状腺動脈より皮下ポートを挿入し、IL-2 70万単位の連日動注を開始した。紅斑・びらん・結節の消退傾向がみられたが、効果が不十分であったため、右後頭部にイリジウム60Gyの照射を併用したところ、皮疹は消退した。以後、IL-2の動注を週2回行い、寛解を維持していた。2004年7月頃より

左前額部に結節および紅斑が出現したため生検を行ったところ、病理組織像は血管肉腫に合致し、皮膚転移と判断した。左前額部結節部にIL-2 70万単位を局注するも軽快傾向がみられなかったため、25mg/m²/回を週1回、3投1休のweekly タキソテル療法を併用した。その結果、投与開始約1ヵ月後には結節および紅斑は共に消失した。しかし、投与開始約2ヵ月半後より左右の前額部に紅斑・結節を生じ、現在もweekly タキソテル療法を継続中であるが、病変部は徐々に増大傾向にある。

図4. 症例2 初診時臨床像

図5. 症例2 生検組織像(20×2.5×35倍)
真皮浅層に紡錘形の核を有する異型血管内皮細胞が増殖し、管腔構造を形成

図 6. 症例 2 経過

考 案

血管肉腫は、皮膚悪性腫瘍の中でも極めて予後不良の疾患である。さまざまな治療に抵抗性であり、かつては5年生存率0%と言われていた³⁾。これまでに、手術療法、放射線療法、化学療法などの様々な治療が試みられてきた。IL-2を用いた免疫療法の導入以来、ある程度の予後の改善がみられているが⁴⁾、それでも諸家の統計で5年生存率が20%を超えた報告は少ない⁵⁾。

近年、血管肉腫をタキサン系製剤を用いて治療し、有効であったとする報告が増加している。タキサン系製剤にはパクリタキセル（タキソール®）とドセタキセル（タキソテール®）の二つがあり、Fataは、タキサン系製剤のもつ血管新生抑制作用が血管肉腫の腫瘍細胞に有効に作用すると述べている⁶⁾。ドセタキセルの

作用機序は、微小管を構成するチューブリンの重合を促進し、安定化させることにより、腫瘍細胞の有糸分裂を抑制する⁷⁾。主な副作用は、骨髄抑制、浮腫、末梢神経障害などである。ドセタキセルはパクリタキセルに比べ、末梢神経障害、アナフィラキシーショック等の副作用が少なく⁸⁾、アポトーシス誘導効果が約100倍強く⁹⁾、腫瘍細胞内残存性が高いという報告¹⁰⁾がある。

我々が行った、weekly タキソテール療法は、従来投与されてきた最大用量の1/3～1/2のドセタキセルを、週1回、3週連続投与し、4週目は休薬とし以後反復する投与方法である。骨髄抑制の頻度が低く、生じたとしても軽度であり、外来治療が可能であるという長所がある¹¹⁾。また、投与間隔が短いことから、腫瘍血管の修復を抑制するとも考えられている¹²⁾。

頭部血管肉腫にタキソテールを用いた報告例は、我々が調べた限り、約40例だが原著論文としての報告は9例である（表1）。ほぼ全

表 1. タキソテールを用いた頭部血管肉腫の報告例（原著論文）

	年齢	性別	病変の性状	タキソテール® 投与法	併用療法	投与前の 転移巣	効果	有効と思われた 期間
1	72	男	紅斑・紫斑・結節	60 mg / body / 回 週1回3投1休	なし	なし	結節の消失	約2ヵ月
2	67	女	紅斑・紫斑	40 mg / body / 回 週1回 3投1休	なし	なし	紅斑・紫斑の消失	約4ヵ月
3	67	男	紫斑・結節・潰瘍	40 mg / body / 回 週1回 3投1休	放射線照射	肺	肺転移巣の消失	約6ヵ月
4	78	男	紫斑・潰瘍・結節	60 mg / body / 回 週1回 3投1休	可及的切除術	なし	結節の増大を抑制	約9ヵ月
5	68	男	紫斑・結節・潰瘍	30 mg / m ² / 回 週1回 3投1休	なし	肺	結節・肺転移巣とも縮小	約4ヵ月
6	47	男	紅斑・紫斑・結節	30 mg / body / 回 2週に1回投与	放射線照射	頸部リンパ節	紅斑・紫斑の消失 結節および転移巣の縮小	約7ヵ月
7	92	女	紫斑・結節	20 mg / m ² / 回 週1回 3投1休	なし	肺	結節・肺転移巣とも消失	12ヵ月以上
8	64	男	紅斑・紫斑・結節	30 mg / m ² / 回 週1回 3投1休	不明	肺	結節縮小・ 肺転移巣癒着化	9ヵ月以上
9	57	男	紫斑・紅斑	30 mg / body / 回 週1回 3投1休	なし	なし	結節の縮小 紅斑の消退傾向	約5ヵ月
本症例 1	71	男	紫斑・紅斑・びらん	25 mg / m ² / 回 週1回 3投1休	なし	肝	紅斑・紫斑の 消退傾向	約2.5ヵ月
本症例 2	81	男	結節・紫斑・紅斑	25 mg / m ² / 回 週1回 3投1休	IL-2動注・局注	なし	結節・紅斑の消失	約2.5ヵ月

例に weekly 療法が施行されており、いずれの症例も一定期間、特に転移巣に対して有効であったとする報告が多い。自験例においても、2 例とも約 2.5 ヲ月間、原発巣および転移巣が改善した。

ドセタキセル使用後の再発および肺転移に対しパクリタキセルに変更して有効であった報告¹³⁾や、ドセタキセル使用後にシスプラチン (CDDP)・エトポシド (VP-16) による PE 療法を施行したが無効であった報告¹⁴⁾などがあるが、再増悪例に定まった治療法がないのが現状である。weekly タキソテール療法は血管肉腫に対して延命効果が得られる治療法であるが、再発例に対してはドセタキセルの選択的動注療法も治療の選択肢の一つになりうると考えられる。

文 献

- 1) 渡辺 洋, 橋本 彰, 高橋和宏, 他: 放射線治療, Docetaxel で治療した頭部血管肉腫肺転移の 1 例. Skin Cancer, 16 : 237-241, 2001
- 2) Successful treatment of pulmonary metastasis and local recurrence of angiosarcoma with docetaxel. J Dermatol, 31 : 335-341, 2004
- 3) 増澤幹雄: 最新皮膚科学大系, 13, 玉置邦彦編, 中山書店, 東京, 2002, 194-198
- 4) 増澤幹雄, 東 一紀, 西岡 清, 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
- 5) 菊池英雄, 津守伸一郎, 黒川基樹, 他: 皮膚脈管肉腫の 9 例の臨床的検討. 西日皮, 66 : 178-181, 2004
- 6) Fata Farid, O'Reilly Eileen, Ilson David, et al : Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. Cancer, 104 : 121-129, 2003

- 7) 島田宗昭, 紀川純三: 微小管に作用する薬剤. 産科と婦人科, 47: 199-204, 2005
- 8) Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, et al: Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. Anticancer Drugs, 11: 565-568, 2000
- 9) Hortobagyi GN: Recent progress in the clinical development of docetaxel (Taxotere). Semin Oncol, 26: 32-36, 1999
- 10) Hoff DDV: The Taxoids/same roots, different drugs/Semin Oncol, 24 (S13): 3-10, 1997
- 11) 渡辺 洋, 橋本 彰, 高橋和宏, 他: Docetaxel で治療した頭部血管肉腫の2例. Skin Cancer, 16: 99-103, 2001
- 12) 黒井克昌: Weekly ドセタキセルの役割. 医学のあゆみ別冊: 252-256, 2004
- 13) 沖山奈緒子, 宮崎安洋, 渡辺 憲, 他: Docetaxel・Paclitaxel の low dose weekly therapy を施行した血管肉腫の3例. 日皮会誌, 113: 1827-1833, 2003
- 14) 瀧本玲子, 秋山知加, 水野 愛, 他: タキソテール®療法, シスプラチン (CDDP)/エトポシド (VP-16) 療法を施行した頭部 Angiosarcoma の1例. 皮膚臨床, 46: 595-599, 2004