Angiosarcoma

Angiosarcoma の長期加療例

出口 嘉美^{*1} 松中 成浩^{*1} 山本 明史^{*2}

Summary

A 55-year-old female visited our department 13 years ago because of a tumor accompanied by an alopecic patch in the frontal region of the scalp. The tumor was resected, and skin grafting was performed. After 3 years, recurrence around the skin graft and metastasis to the right preauricular parotid lymph nodes were observed. Local infusion of IFN, resection and electron beam irradiation were performed. After 2 years, induration developed in the right area of the neck. After 1 year, induration was also observed in the right area of the face. She temporarily improved after systemic administration of IL-2 and cyclophosphamide (CPA), but subsequently showed infiltration extending from the right area of the face to the entire scalp and the left area of the face. Administration of IL-2, CPA, CYVADIC and CPT-11 and adoptive immunity therapy were performed. In 1991, adenocarcinoma in the descending colon was resected. She died of respiratory failure caused by lung metastasis of the adenocarcinoma. She had followed up on an outpatient basis until 2 months before death. She is a rare patient treated for 13 years despite the very poor prognosis of angiosarcoma.

はじめに

Angiosarcoma は血管肉腫, リンパ管肉腫を包括する病名である。血管もしくはリンパ管などの内皮細胞に由来する悪性間葉系腫瘍である。腫瘍は局所で浸潤拡大する一方, 早期に肺, 肝, リンパ節転移を起こすため, その予後はきわめて悪い。今回私達は angiosarcoma 発症以来13年の長期にわたり加療し, その間 IFN や

rIL-2局注療法, rIL-2と cyclophosphamide, CPT-11, CYVADIC の点滴投与, 切除植皮, 電子線照射, 養子免疫療法などに, それぞれ短期間ではあるが治療的に反応して進行を遷延させたが, 併発した結腸癌により死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 55歳, 女性

初 診: 1981年 1 月 7 日

初診時年齢: 43歳

既往歴: 13歳, 虫垂切除術。14歳, 肝障害で6ヵ月加療。頭部に熱傷, 外傷等の既往なし。

^{*1} Yoshimi DEGUCHI, Masahiro MATSUNAKA: 和歌山県立医科大学皮膚科学教室

^{*2} Akifumi YAMAMOTO: 国立がんセンター中央病院皮膚科 (元 岐阜大学皮膚科学教室)

初診までの経過：1980年8月頃，前頭部に結痂性小豆大丘疹が出現し漸次増大するとともに同部に脱毛をきたしてきた。さらに周辺に3個の同様な扁平腫瘤を生じてきたので外科医と皮膚科医を受診し，皮膚炎や脱毛症としてステロイドの外用や局注療法を続けたが，腫瘤の増大，増大のため他院脳神経外科に転医し，精査のため当科に紹介された。

初診時現症：前頭被髪部左寄りにほぼ手掌大の範囲に径0.4~0.5cmから2cm大までの脱毛を伴う扁平な腫瘤が十数個互いに接近ないし融合して存在，一部は浅く潰瘍化して痂皮が付着する(図1)。これらは淡紅色，充実性で，局所熱感はあるが圧痛はない。両耳前や頸部に腫大リンパ節を触れない。頭部X線所見にも骨侵襲像はない。

初診時の治療と経過：当初MFHと診断(後述)し，外科的治療を勧めたが，拒否され，natural β -インターフェロン(IFN)の局注療法を数個の腫瘤に試みて一時的に急速に扁平化するも，再度増大するため，患者を説得し，1981年

図1. 初診時の臨床像。43歳。1/7/'81。
脱毛を伴う扁平な腫瘤が十数個存在

2月4日に腫瘍部から2~3cm離して14×9cm大の楕円形に皮切を加え，帽状腱膜から剝離，切除した。下層組織への癒着浸潤はなく，同部へは下腹部からの全層遊離植皮術を行なった。術後はubenimexとfluorouracilを投与。術後4ヵ月半で，外来受診が途絶えたが，約3年後の1984年10月に切除周辺に腫瘤が再発し，他院で切除を受けて再診した。

再診時の所見および治療と経過：前回植皮部周辺に直径1~1.5cmの扁平な腫瘤を6個認

表1. 治療経過

め、右耳前部にも直径3.0cmの深部で固着する境界明瞭で平滑な孤立性皮下腫瘤を触知した。手術を勧めたが拒否されたため、recombinant β -IFN(GKT)の局注を週2回(300万単位より増量して1200万単位/回)で試みた。これにより頭部の腫瘤は平坦化した。右耳前部の腫瘤は耳鼻科で耳前リンパ節転移と診断され、1985年3月19日に耳下腺を含め切除された。術後、右側頭部、右前額などに3~4個小腫瘤を生じてきたので、 γ -re-IFN 400万~800万単位を2回/週、計14回局注を続けたが無効で、一部は潰瘍化してきた。1985年5月末に患者は郷里の岐阜での療養を希望して岐阜大学皮膚科へ転医した。

岐阜大学での治療と経過：同科でも β -IFNの局注を連日行い、2週間後に頭部、前額部の腫瘍を切除し、左耳前リンパ節(転移あり)1個切除。後療法としてHu β -IFN 全身投与やDTIC 100mg $\times$ 5, VCR 1mg $\times$ 1の投与をするもなお腫瘍が生じてきたため、 γ -IFN 局注後切除。その後マイクロトロンによる放射線治療を施行。全頭部、右前額部、両耳前部にそれぞれ4400radの電子線を照射し完全寛解となり、1985年9月26日退院。

1年半後の1987年の4月頃から右頸部に硬結

が生じてきた。それが次第に増大するため翌年3月に生検。Lymphangiosarcoma と診断されたが、その時すでに右上眼瞼と右頬部にも腫瘤が存在し、全摘不可能のため外科的治療を断念し、recombinant interleukin-2 (rIL-2) による治療を開始。40万 JRU/日を4月28日より連日点滴静注。さらに週1回、cyclophosphamide (300mg/m²) 静注も併用した¹⁾。8月12日、rIL-2 総量4200万 JRU にて終了。腫瘤は著明な縮小をみた。8月26日から再び当科で治療することになった。

その後の治療と経過：当科ではrIL-2とcyclophosphamideの静注を週1回外来で施行。徐々に腫瘤が大きくなるため10月末からrIL-2 80万 JRU を連日皮下注。Cyclophosphamideは経口投与に変更するも嘔気のため1ヵ月で中止。翌1989年2月に入り、腫瘍が右耳後部にも拡大してきたため、その部分に連日rIL-2 40~80万 JRU を分割局注した。しかし、浮腫と痛みが強く、その上明らかな効果も認められないことから計10回で中止。再び週1回の点滴静注に戻し、右頸部に電子線を1980cGy 照射。それにより腫瘍は著明に縮小した(図2, 3)。以後もrIL-2 80~120万 JRU と cyclo-

図2. 電子線照射開始直後の臨床所見。
51歳. 3/6/'89.

図3. 電子線照射終了後、4/11/'89。
腫瘍は著明に縮小

phosphamide 300~400mg の静注を週 1 回続行していたが、次第に後頭部、頭頂部、左側頭部へ拡大増悪するため、その都度電子線照射を併用した（右耳後部から右頬下部へかけて4000 cGy, 右顔面に2000cGy, 右耳後部に2800cGy, 右顎下部に2800cGy, 右鎖骨上窩に2800cGy, 右頬下部から頸部にかけて1800cGy, 右側頭部に2160cGy, 左側頭部に1800cGy）。1990年6月中旬, 右顔面に丹毒を発症。抗生剤投与により治癒。そして8月には眉間部, 左頬に腫瘍の進展を思わせる皮下硬結を認めるようになる。後頭部の腫瘍の増大もみられるため, 1990年11月6日から cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, DTIC の併用による化学療法 (CYVADIC) を開始した。rIL-2 の静注は週 1 回継続していた。3クール終了時点では腫瘍の縮小が明らかであったが, その後は腫瘍の増悪を抑えられず, 激しい嘔吐などの副作用もあり, 7クールで断念した。CYVADIC の5クール目の投与中に, 左三叉神経第3枝領域に帯状疱疹が生じたが, 疱疹後神経痛に移行することなく治癒。CYVADIC に続いて, 当科で治験中の CPT-11 (100mg/m²) の静脈内投与を1991年8月より試みに開始し, 右鼻翼部の爪甲大腫瘍は扁平化した。この年の3月頃より時々腹痛と下痢がみられていたが, 次第に腹痛が増強するため9月末に注腸 X 線検査を施行。下行結腸に “apple-core” sign がみられ (図4), 大腸内視鏡検査でも肛門から約30cm の下行結腸に隆起性の腫瘍が確認された。生検により well differentiated adenocarcinoma と判明。同年10月14日に全身麻酔下で左側結腸切除術および第2群までのリンパ節廓清術を施行。切除腫瘍は Borrmann 2 型の全周性で, 後腹膜への癒着を認めた。術中の超音波検査で肝への転移はみられなかった。また術後の病理組織検査でリンパ節の転移もみられなかった (0/2)。CPT-11 を 1 クールした直後, 結腸癌が見つかったため, 手術の前後で7週間休薬していた。その間も暗赤色の軟らかい腫瘍が次々と前頸部や右鎖骨部に増

図4. 大腸造影像, 9/24/91.
下行結腸に “apple-core” sign (矢印) を認める

数, 増大していった。結腸癌手術後はCPT-11と rIL-2 を併用投与していたが, 入院が長期化したストレスから, 患者の要望をくみ翌年1月に退院し外来通院に切り替えた。それ以後2週間毎にCPT-11を静注していたが, 左頸部リンパ節腫脹や皮膚病変の増悪などがみられるため, 再び rIL-2 を120万 JRU と cyclophosphamide 200mg の静注に変更。しかし, 左顔面や下口唇にも硬結をふれ, 前頸部の腫瘍も増大してきた。そこで当院消化器外科に依頼し, 養子免疫療法を試みた。患者末梢血から分離したリンパ球を, rIL-2 の存在下で培養し (LAK 細胞), それを rIL-2 と混合して腫瘍内へ局注。1992年6月から8月にかけて1ヵ月毎に計3回施行。左顎下部, 左側頭部, 頸部の腫瘍に局注したが, 著明な改善はみられなかった。7月に行なった腹部CTで胸水と肝に小さなLDAが3個見つかった。胸部 X 線で右胸水を確認し, 胸腔穿刺では血性であった。その胸水からリンパ球 (TIL; 腫瘍浸潤リンパ球) を分離し, rIL-2 添加下に培養。約2ヵ月後に TIL 1.7×10^8 を胸腔内へ移入した²⁾。その前日施行した胸腔穿刺で得られた胸水の細胞診で papanicolaou class V, adenocarcinoma との結果を得, 1年前に手術した結腸癌の肺転移が示唆された。この胸水に

対する抗癌剤の感受性検査で, cisplatin, vindesine, vincristine, bleomycin の内, cisplatin のみに感受性が認められたため, TIL 移入前日に cisplatin 100mg を胸腔内へ投与した。約 2 週間後に再度胸腔穿刺をして得た胸水は淡血性であり, その後約 8 ヶ月間, 胸水を認めるも増加することなく経過し, TIL と cisplatin の効果と判断した。また関連性は不明であるが, 頸部と顎下部の皮膚腫瘍も縮小し, 頭部の滲出液も減少した。その後 2 週間に 1 回 CPT-11 130 mg と cyclophosphamide 300mg の点滴静注を続けていた。暗赤色の腫瘍は頸部から徐々に胸部へと拡大(図 5)。1993 年 1 月の腹部 CT で肝の LDA の増大がみられた。2 月から tegafur 坐薬 1000mg を連日投与した。5 月頃から胸水

図 5. 死亡の約 4 ヶ月前, 55 歳, 5/25/'93. 病変は胸部へと拡大

図 7. 右耳前リンパ節 (HE 染色)

の増加が再びみられはじめ, 7 月には呼吸困難の症状が著明になり, 入院治療に切り替えた。1993 年 9 月 17 日, angiosarcoma 発症から 13 年の後, 併発した結腸癌の肺転移による呼吸不全で死亡した。

病理組織学的所見: 初回手術の切除標本では, ①表皮直下から真皮全層にかけて核の濃染する腫瘍細胞が数珠状にみられ, 同部が解離して川流れ状の裂隙を形成する部分(図 6)や, ②真皮内に充実性に増殖した腫瘍細胞が胞巣状に配列し, その胞体内に空胞化のみられる部分や, ③真皮網状層に管腔を形成する内皮細胞の核が濃染し大型で不正型である部分などがみられる。

1985 年 3 月の右耳前リンパ節標本でも ①と同様の組織像がみられた(図 7)。また, その標本を凝固第 VIII 因子関連抗原で免疫組織化学染色を施行し, 陽性像を得た(図 8)。

図 6. 初回手術時の剔出病理組織像

図 8. 右耳前リンパ節, 凝固第 VIII 因子関連抗原で陽性

考 按

本症例は当初malignant hemangioendothelioma (MHE) と malignant fibrous histiocytoma (MFH) とで鑑別に苦慮した³⁾。それを MFH として治療を開始した根拠は、免疫染色で凝固第Ⅷ因子関連抗原で陰性、 α -1-antichymotrypsin (AAT) 陽性の結果を得たからであるが、AAT の組織球マーカーとしての特異性はあまり高くなく、MFH 以外の悪性軟部組織腫瘍にも陽性となり得る⁴⁾。また、凝固第Ⅷ因子関連抗原が陰性であったことも MHE を積極的に否定するデータではない。そこで、初回手術の切除標本と転移巣の右リンパ節に改めて凝固第Ⅷ因子関連抗原で免疫組織化学染色を施行。その結果、初回手術の組織では明瞭な陽性所見を得られなかったが、右リンパ節は陽性となった(図8)。このリンパ節への転移時は電子線照射治療前であり、またリンパ浮腫も認めていない。そのため治療後に二次的に angiosarcoma を発症したとは考えにくく、この転移リンパ節で凝固第Ⅷ因子関連抗原が陽性であったことは、初診時の腫瘍が MHE であったことを強く示唆する。

予後不良とされる angiosarcoma にあって発症から13年という長期の経過をもつ本症例は稀なものと考えられる。国立がんセンターから、18年の経過例が報告されているが⁵⁾、考按に①その症例の組織像が Reed ら⁶⁾の報告した lymphangiosarcoma of the scalp の特徴と類似していること、②乳房切断術後に生じる lymphangiosarcoma が、血管肉腫に比べ予後が良いこと⁷⁾、との関連を示唆している。本症例も1988年の再発の際に、頸部の硬結の生検を、岐阜大学で lymphangiosarcoma と診断されている。また、腫瘍部潰瘍からリンパ液が常に流

れ出るので患者の日常生活に不便を与えていたという経過中のエピソードもある。そのため lymphangiosarcoma として報告し得るが、実際、血管肉腫とリンパ管肉腫を組織学的に鑑別することは難しく、リンパ管肉腫を angiosarcoma with lymphedema として扱われることも多いという⁴⁾。転移リンパ節が凝固第Ⅷ因子関連抗原で陽性を示し、血管肉腫の可能性も含ませながら、本症例は病名を経過や臨床像から“angiosarcoma with lymphedema”とするのが適当と思われる。

以上、angiosarcoma で13年の長期にわたり加療し得た症例を報告した。

本症例は、第92回日本皮膚科学会総会学術大会(平成5年4月9日～11日、於：岐阜)では「angiosarcoma 長期生存例—結腸癌併発の1例—」として発表した⁸⁾が、その後死亡のため全経過を第10回日本皮膚悪性腫瘍学会(平成6年6月24日～25日、於：東京)で報告した。

文 献

- 1) 山本明史, 他: インターロイキン-2を併用した尿管肉腫の4例. *Skin Cancer*, 5(1): 198-202, 1990.
- 2) 山上裕機, 谷村弘, 他: 腫瘍浸潤リンパ球から誘導した細胞障害性T細胞による養子免疫療法の臨床応用. *日本癌治療学会誌*, 25(5): 978-989, 1990.
- 3) 桐都志夫, 松中成浩: 脱毛斑を主訴とした前頭部原発の malignant fibrous histiocytoma. *皮膚病診療*, 8(5): 451-454, 1986.
- 4) 石川栄世, 遠城寺宗知: 軟部腫瘍アトラス. 文光堂, 東京, 1989, p.35-40, 183.
- 5) 池川修一, 中島孝, 石原和之, 他: 頭部に発生した血管肉腫の6例. *日本皮膚科学会雑誌*, 95(4): 437-445, 1995.
- 6) Reed, R.J., et al.: Lymphangiosarcoma of the scalp. *Arch. Dermatol.*, 94: 396-402, 1966.
- 7) Maddox, J.C., Evans, H.L.: Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four Cases. *Cancer*, 48: 1907-1921, 1981.