

# 頭部血管肉腫診療ガイドライン

頭部血管肉腫診療ガイドライン作成委員会

増澤幹男<sup>1</sup> 竹中秀也<sup>2</sup> 村田 哲<sup>3</sup> 村上信司<sup>4</sup> 田口理史<sup>5</sup>  
浅越健治<sup>6</sup> 増澤真実子<sup>7</sup> 早川和重<sup>8</sup> 古賀弘志<sup>9</sup> 土田哲也<sup>10</sup>

## 1. 要約

目的：血管肉腫は稀であるが極めて悪性度の高い腫瘍であるため、診療ガイドラインの必要性は高い。血管肉腫を包括する軟部組織肉腫（STS）のガイドラインはNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)より報告されているが<sup>1)</sup>、血管肉腫については staging することは困難とされ<sup>1)~3)</sup>、血管肉腫のガイドラインは国内外ともに未だ作成されていない。理由として血管肉腫は病理組織学的に悪性度の grade の特定ができないことに加え、発症部位によって悪性度が異なるためである<sup>3)~6)</sup>。血管肉腫の中でもっとも発生率と悪性度が高い皮膚血管肉腫において、最多の頭皮原発血管肉腫は特に悪性度が高いとされている<sup>7)</sup>。今回はこの頭部血管肉腫に限定した診療ガイドラインの策定を目的とした。

結果：STS ガイドラインを参考に、頭部血管肉腫の新たな TNM 分類案を作成して、現在までの論文資料を網羅して診療ガイドラインを策定した。

結論：皮膚血管肉腫は症例数が少ないこともあって、エビデンスレベルとしてほとんどが記述研究（症例報告、症例集積研究）であるので、可能なかぎり数多くの文献を収集解析し、かつ本ガイドライン委員会の専門的意見も含めて検討することで、少しでも診療に役立つ診療ガイドラインの策定に努力した。

## 2. 作成委員

本ガイドラインは日本皮膚科学会ならびに日本皮膚

- 1) 北里大学医療衛生学部臨床検査学委員長
- 2) 京都府立医科大学皮膚科
- 3) 自治医科大学医学部皮膚科
- 4) 愛媛県立今治病院皮膚科
- 5) 深谷赤十字病院皮膚科
- 6) 国立病院機構岡山医療センター皮膚科
- 7) 北里大学医学部皮膚科
- 8) 北里大学医学部放射線治療科
- 9) 信州大学医学部皮膚科
- 10) 埼玉医科大学皮膚科

悪性腫瘍学会の会員より、血管肉腫に造詣の深い委員を選抜し、放射線腫瘍学専門医をアドバイザーに迎え、作成を行った。

## 3. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、日本皮膚科学会が負担した。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は、本ガイドライン作成に当たって明らかにすべき利益相反はない。

## 4. ガイドラインの作成について

本ガイドライン作成委員会は、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会（岩月啓氏委員長）のもとに設置され、日本皮膚悪性腫瘍学会からの依頼を受けて発足したものである。血管肉腫は皮膚に好発する稀な悪性腫瘍で発症自体がすでに致死的で予後は極めて不良であるにもかかわらず、血管肉腫のガイドラインは国内外で作成されたものはない。発症部位によりその特性が異なり、疾患認識の差と治療環境の相違から診断と治療方針に統一された見解がないことに加え、臨床研究論文もランダム化、非ランダム化比較試験の報告はなく、ほとんどが後ろ向き研究、症例集積研究と症例報告である。このため今回われわれガイドライン作成委員会は、現状を踏まえて血管肉腫の中でも最多である皮膚原発の頭部血管肉腫に絞り、エビデンスとしては十分とは言えないが、可能な限りの臨床研究論文を渉猟した。医学的視点からの検証を加えて、現時点における本邦での標準的診療を示したガイドラインを作成した。血管肉腫の TNM 分類についても国際的に確定されたものがないため、すでに本邦で公示されている頭部血管肉腫の増澤の病期分類<sup>8)</sup>を基に、TNM 分類案を独自に作成し、それに沿ったアルゴリズムを提案した。なお、実際の診療において医師が患者とともに治療選択を決定すべきで、その治療内容が本ガイドラインの記述に必ずしも規定されることを求めるわけ

ではないことを明記する。

## 5. 作成目的ならびに目標

本ガイドラインの目的は、高齢発症の多い頭部血管肉腫に対して推奨される診療指針の作成である。本ガイドラインが頭部血管肉腫の臨床的判断を支援するために活用され、ひいては皮膚血管肉腫の診断・治療に有益になることを目標とする。

## 6. 利用者

本ガイドラインは皮膚血管肉腫の診療に携わるすべての医療従事者を利用者とする。さらに罹患された患者およびその家族も利用者とする。

## 7. 対象

本ガイドラインは頭部血管肉腫を対象とするが、頭部以外の皮膚血管肉腫も参考対象とする。皮膚以外の内臓発症の血管肉腫は対象としていない。

## 8. エビデンスの収集

本ガイドラインの作成にあたって、次の Clinical Question (CQ) に対して

- ①診断
- ②検査
- ③治療

下記の手順で既存のエビデンス（文献）を収集した。

### 1) 使用したデータベース

PubMed, 医学中央雑誌 Web version 5 を使用し、ハンドリサーチも行い出来る限りの収集に努めた。

### 2) 検索期間

本ガイドラインは新規作成であるため、1900年代から2014年4月まで検索した。

### 3) 選択基準

まれな頭部血管肉腫であるため引用できる文献は制限される。症例（集積）報告が主になるが、出来るだけ診療指針を記載した論文を選択した。また動物実験は除外し、基礎的知見については必要最小限の採択に留めた。

## 9. 推奨度決定基準

本ガイドライン作成において、すでに日本皮膚科学

会編 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準を基本的に順守した。

### A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見<sup>+</sup>

### B. 推奨度の分類<sup>#</sup>

- A 行うよう強く勧められる  
(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
- B 行うよう勧められる  
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること)
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠\*がない  
(質の劣るIII~IV, 良質な複数のV, あるいは委員会が認めるVI)
- C2 根拠\*がないので勧められない  
(有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
- D 行わないよう勧められる  
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

<sup>+</sup>基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

\*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

<sup>#</sup>血管肉腫の症例数自体が少なく、さらに頭部血管肉腫に絞ると推奨度を決定する為に十分なエビデンスは不足している。このような状況でガイドラインを作成するにあたり、読者に現時点で最良と思われる治療方針を示すために、委員会のコンセンサスに基づいて推奨度を決定したものがあ

## 10. 総説

### 1) 血管肉腫の病名について

本邦では病名として血管肉腫が頻用されているが、海外では angiosarcoma (和訳：脈管肉腫) が一般的に使用されている<sup>9)</sup>。その背景として腫瘍の由来が血管かリンパ管かが明らかでないことから、一般名として angiosarcoma が使用されてきた<sup>10)</sup>。この angiosarcoma には血管由来とされる血管肉腫 hemangiosarcoma とリンパ管由来とされるリンパ管肉腫 lymphangiosarcoma が含まれる。血管肉腫は臨床的にも組織学的にも出血所見が顕著である。一方、リンパ管肉腫は非出血性病変を特徴とするが、歴史的に四肢の術後慢性リンパ浮腫を母地に発症する angiosarcoma (Stewart-Treves 症候群) の呼称とされ<sup>11)</sup>、広く認知されてきた<sup>12)</sup>。しかし同症候群は臨床的にも組織学的にも血管肉腫が多いことから病名の混乱が起こった。先行するリンパ浮腫の存在なく発症した非出血性の頭部発症例が報告されてから<sup>13)</sup>、リンパ管肉腫の存在が改めて検討されてきている。近年、VEGFR-3, podoplanin や Prox-1 などの血管からリンパ管を区別するマーカー研究が進んだことで、リンパ管肉腫の疾患概念の研究が始まっている<sup>14)</sup>。さらに頭部リンパ管肉腫の細胞株が樹立され、血管肉腫細胞との相違が明らかにされつつある<sup>15)</sup>。本ガイドラインは初版のため、本邦で頻用されている血管肉腫を原則使用し、必要に応じてリンパ管肉腫を用いることにした。

### 2) 血管肉腫の発生頻度

海外 Medscape の報告によれば、2004 年までの解析で軟部肉腫の罹患率は 10 万人に 3.1 人で、軟部肉腫の 4.1% を angiosarcoma が占めている。Angiosarcoma の 50% が頭頸部に発症している<sup>16)</sup>。日本の人口を 1 億 3 千万人とすると、計算上年間の angiosarcoma の新患は約 165 人で、頭部血管肉腫の発症は 50% の 80 人前後となる。一方、2012 年の Parkhurst Exchange の記述によれば、angiosarcoma の年間発症率は 100 万人に 2~3 人であるとされる<sup>17)</sup>。これで計算すると本邦では angiosarcoma は 260~390 人で、頭部血管肉腫は約 160 人となる。近年本邦では増加傾向にあるとの報告が多く<sup>8)18)</sup>、欧米よりも実際の発症例数は多いと予想される。なお angiosarcoma のうち、典型的なリンパ管肉腫の占める割合は約 10% と報告されている<sup>8)</sup>。

### 3) 頭部血管肉腫の腫瘍特性

Angiosarcoma は発症部位によって病態に差が見られている。中でも皮膚原発は悪性度が高く、とくに頭部顔面発症例は単一カテゴリーとして扱われている<sup>3)19)~21)</sup>。その特徴は①高齢者の頭皮に好発し、②局所多発性で、③進展拡大が早く、④再発しやすい。⑤さらに遠隔転移とくに肺転移を起こしやすく、⑥予後は極めて悪い。これらの特性は診断上重要な所見で治療方針を考える上で十分に考慮されなければならない<sup>22)</sup>。

### 4) 血管肉腫の診断と病勢(病期)の把握

血管肉腫は病期別生存率を検討すると、早期診断された症例ほど予後は良好である<sup>7)</sup>。早期に正確な診断をし、長期に亘る過酷な治療を患者本人および家族が納得するためにも病理検査は不可欠である。病理診断を確定するために、HE 染色のみでなく、抗体を用いた免疫染色検査の実施は必須となる。ただし、完全な血管肉腫特異的マーカーが発見されていない現在、複数の内皮系マーカーの染色と腫瘍形態が重要となる。なお、外的刺激が血管肉腫の誘因となった可能性のある症例は決してまれでないため<sup>8)23)</sup>、生検を実施した場合、局所再発または悪化を防止するための治療を早急に実施する必要がある。

治療を開始するにあたり、患者の病勢(病期)を把握する必要がある。そのために速やかな全身検査を実施する。①頭部原発巣の大きさ、数、広がり、深達度、②所属リンパ節転移の有無、③肺、肝、骨などの遠隔転移の有無を検査して、まず病期を確定し、病期に沿った治療計画を作成する。

### 5) TNM 分類案の創設

病期を区分するために TNM 分類が一般的であるが、文頭に記したように、血管肉腫の TNM 分類については国際的に確定されたものはない。Histological grade (G) を規定している AJCC の肉腫の TNM 分類がある。しかし、血管肉腫は肉腫の中で特殊なカテゴリーに入り、発症部位により腫瘍性が異なること、病変内の histological grade は均一でないことなどから、AJCC の pT による TNM 分類は適用されていない<sup>1)~3)</sup>。今回頭部血管肉腫に限定することで、既存の頭部血管肉腫の増澤の臨床病期分類<sup>9)</sup>を基に、ガイドライン委員会独自の簡素化した TNM 分類案を作成した。



## 6) 腫瘍特性に基づく治療方針

血管肉腫の治療法には免疫療法、外科療法、放射線療法、化学療法の4つがある。予後が悪いため、直ちに集学的治療を実施すべきとの考えが強く、各施設で可能な治療を、病期を問わず実施される傾向がある。一方で病状の進行があっても、治療前検査に長期日数を費やす例もある。しかし患者のQOLを最優先に考えると、早期に病理診断を実施して、腫瘍の進展について速やかに全身検査を行い、できるだけ早急に病期に対応した治療を開始することが望まれる。

治療を実施するにあたり、下記の事項に留意する必要がある。

- ①高齢者への肉体的、精神的負担を十分に考慮する。
- ②進展拡大が早いため、治療前検査は速やかに実施する。
- ③局所多発例で治療範囲を特定することが難しい場合や外的刺激が誘因と思われる例では拡大外科の切除の良否を十分検討する。
- ④再発や転移しやすいため、段階的な治療方針に基づいて定期的な検査を行い慎重に経過を観察する。
- ⑤望まれる治療法が実施できない施設では血管肉腫が疑われたら、速やかに対応できる施設に紹介する。

なお、頭部以外の血管肉腫については、本ガイドラインを参考にして治療方針を検討する。

## 11. 結語

今回の初版血管肉腫診療ガイドラインは頭部血管肉腫に絞って作成されたが、現在まで蓄積されてきたevidenceはまだまだ十分とは言えず、そのため血管肉腫について作成委員の臨床経験に基づいた概念や理念が少なからず含まれている。このガイドラインが血管肉腫患者へのより良い診療実施に役立つことを願う。今後新たなevidenceに基づいた知識と知恵で、より広くより深い血管肉腫に対する診療ガイドラインに改定されることを期待する。

## 文献

- 1) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- 2) Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, et al: Cutaneous angiosarcoma, *Am J Clin Oncol*, 29: 524-528, 2006.
- 3) Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ, Pollock RE: Staging soft tissue sarcoma: evolution and change, *CA Cancer J Clin*, 56: 282-291, 2006.
- 4) Holden CA, Spittle MF, Jones EW: Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment, *Cancer*, 59: 1046-1057, 1987.
- 5) Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, et al: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp, *Head Neck*, 33: 661-667, 2011.
- 6) Perez MC, Padhya TA, Messina JL, et al: Cutaneous angiosarcoma: a single-institution experience, *Ann Surg Oncol*, 20: 3391-3397, 2013.
- 7) Ward JR, Feigenberg SJ, Mendenhall NP, et al: Radiation therapy for angiosarcoma, *Head Neck*, 25: 873-878, 2003.
- 8) 増澤幹男, 増澤真実子, 勝岡憲生, 西山茂夫: 北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析, *皮膚病診療*, 32: 476-482, 2010.
- 9) Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al: Angiosarcoma, *Lancet Oncol*, 11: 983-991, 2010.
- 10) Rosai J, Sumner HW, Kostianovsky M, Perez-Mesa C: Angiosarcoma of the skin. A clinicopathologic and fine structural study, *Hum Pathol*, 7: 83-109, 1976.
- 11) Stewart FW, Treves N: Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica, *Cancer*, 1: 64-81, 1948.
- 12) Taswell HF, Soule EH, Coventry MB: Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. Report of thirteen cases and review of literature, *J Bone Joint Surg Am*, 44-A: 277-294, 1962.
- 13) Reed RJ, Palomeque FE, Hairston MA 3rd, Kremenz ET: Lymphangiosarcomas of the scalp, *Arch Dermatol*, 94: 396-402, 1966.
- 14) Mankey CC, McHugh JB, Thomas DG, Lucas DR: Can lymphangiosarcoma be resurrected? A clinicopathological and immunohistochemical study of lymphatic differentiation in 49 angiosarcomas, *Histopathology*, 56: 364-371, 2010.
- 15) Masuzawa M, Masuzawa M, Hamada Y, et al: Establishment and characterization of a novel lymphangiosarcoma cell line (MO-LAS) compared with the hemangiosarcoma cell line (ISO-HAS), *Cancer Medicine*, 1: 39-46, 2012.
- 16) Carsi B: Angiosarcoma (<http://emedicine.medscape.com/article/276512-overview>). 2012.
- 17) Colwell B: Angiosarcoma (<http://www.parkhurstexchange.com/oncology/2012-03-09>). 2012.
- 18) 村田 哲, 横倉英人, 増田智一, 他: 自治医科大学附属病院皮膚科における血管肉腫16例(1992~2007年)の臨床的検討, *自治医科大学紀要*, 31: 23-29, 2008.
- 19) Sasaki R, Soejima T, Kishi K, et al: Angiosarcoma treated with radiotherapy: impact of tumor type and size on outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 1032-1040, 2002.
- 20) Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al: Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma, *Ann Surg Oncol*, 14: 1953-1967, 2007.
- 21) Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, et al: Cutaneous

angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach, *Cancer*, 98: 1716-1726, 2003.

- 22) 増澤幹男：血管肉腫の治療戦略 北里大学病院皮膚科 2003年度版, 日本皮膚科学会雑誌, 113: 1523-1533, 2003.
- 23) 田口理史, 川崎晶子, 土田哲也：血管肉腫グループスタディー報告 2009年, 日本皮膚外科学会誌, 14: 134-135, 2010.

## 12. Clinical Questions (CQ)

### CQ1. 頭部血管肉腫の確定診断を目的とした生検は勧められるか

**推奨度**：A

**推奨文**：頭部血管肉腫の確定診断を目的とした原発巣の生検は強く推奨される。

**解説**：高齢者頭頸部発症の血管肉腫（AS）の典型像は、側頭動脈領域に生じる暗赤紫色斑で辺縁に紫斑を伴い、進行期では、結節や潰瘍を形成し出血する。非典型例では、持続する境界不明瞭な紅斑や浮腫のみ（リンパ管肉腫）のことがある。血管肉腫の予後は非常に悪いことから、早期に確定診断を行い、治療を開始する必要がある。生検による病理学的診断が必須である。なお、水平および垂直方向の病変範囲確認のため、マッピング生検（CQ4）や骨膜生検も必要に応じて実施する。生検のような外科処置により転移が誘発される明らかな根拠はないが、局所の病勢を悪化させる可能性があり、生検後はすみやかに治療を実施することが望ましい。

血管肉腫の組織像の特徴は、異型・多形な内皮細胞の増殖と不規則に吻合する血管腔の増加であるが、その異型の幅は広く、高分化タイプでは、血管腫や反応性病変、ときに正常組織と鑑別が困難な場合があり、赤血球漏出や内皮細胞の核の濃染・重層化・分裂像に加え、臨床情報が大きな手がかりとなる。管腔を形成しない低分化タイプでは、紡錘形細胞や上皮様細胞がシート状に増殖し血管構造が明らかでなく、他の肉腫、リンパ腫、無色素性悪性黒色腫や低分化癌などと鑑別するために免疫染色を行う。血管内皮マーカーとしてCD31, CD34, UEA-1, EN-4, Factor VIII, PAL-E, VEGFなどがある。未分化ASの診断にはCD31 (+), UEA-1 (+), Factor VIII (-)の併用が有用である<sup>1)</sup>。Fli-1は内皮細胞核マーカーでASに感受性が高いが、血管腫も陽性である<sup>2)</sup>。またリンパ管内皮マーカーとされるD2-40, Prox-1やVEGFR-3も陽性となることが知られている<sup>3)</sup>。感度、特異度ともに高く、ほとんどの

血管肉腫で陽性となるCD31は、少なくとも行うべきである。ただし、血小板や血球系細胞なども陽性となることに注意する。組織学的分化度が高いと予後はややよい傾向があるが、他の肉腫と異なり統計的な有意差はない<sup>4)</sup>。腫瘍組織周囲の密な炎症細胞浸潤は予後良好因子<sup>4)</sup>、分裂像数<sup>5)</sup>やKi-67陽性率の高さ<sup>6)</sup>、壊死巣の存在や上皮様細胞<sup>7)</sup>は予後悪化因子とする報告がある。

### 文献

- 1) Ohsawa M, Naka N, Tomita Y, et al: Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases, *Cancer*, 75: 2867-2874, 1995.(レベルV)
- 2) Folpe AL, Chand EM, Goldblum JR, Weiss SW: Expression of Fli-1, a nuclear transcription factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics, *Am J Surg Pathol*, 25: 1061-1066, 2001.(レベルV)
- 3) Mankey CC, McHugh JB, Thomas DG, Lucas DR: Can lymphangiosarcoma be resurrected? A clinicopathological and immunohistochemical study of lymphatic differentiation in 49 angiosarcomas, *Histopathology*, 56: 364-371, 2010.(レベルV)
- 4) Holden CA, Spittle MF, Jones EW: Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment, *Cancer*, 59: 1046-1057, 1987.(レベルV)
- 5) Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al: Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases, *J Surg Oncol*, 61: 170-176, 1996.(レベルV)
- 6) Donghi D, Kerl K, Dummer R, et al: Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 1230-1234, 2010.(レベルV)
- 7) Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, et al: Sporadic Cutaneous Angiosarcomas: A Proposal for Risk Stratification Based on 69 Cases, *Am J Surg Pathol*, 32: 72-77, 2008.(レベルV)

### CQ2. 頭部血管肉腫の治療開始前や完全寛解後の画像検索は勧められるか

#### 治療開始時画像検索

**推奨度**：A

**推奨文**：頭部血管肉腫の治療方針決定のため、治療開始前の画像検索は強く勧められる。

#### 完全寛解時の定期的画像検索

**推奨度**：B

**推奨文**：頭部血管肉腫の完全寛解後も定期的な画像検索は勧められる。

**解説**：治療開始時の遠隔転移の有無の検索は、治療方針の決定に必須である。頭部顔面発症の血管肉腫

(AS) (リンパ管肉腫を含む) では、頭蓋骨浸潤や所属リンパ節転移のみならず、血行性、リンパ行性に、肺や胸郭に遠隔転移を起こすことが多いため、頭蓋骨CT/MRI、頸部リンパ節エコーに加え、胸部X線・CTを行う。しかし、他の臓器に転移していることもあり、設備があれば、全身のCTやFDG-PET<sup>1)</sup>などを行うことが勧められる。また、ASの予後は非常に悪く、原発巣治療後、完全寛解達成後であっても、再発・転移の危険性は高く、肺転移が死因となることが多い<sup>2)</sup>。更に気胸や血胸により突発的な予後の悪化をきたすため、再発・転移の監視は、QOLを保つために有益な可能性がある。肺転移診断には、胸部CTが有用で、充実性結節がもっとも頻度が高いが、次に頻度が高いのが、薄壁嚢胞であることは注意が必要である<sup>3)</sup>。定期的全身検索の有益性や施行間隔に関する文献的なデータは認められず、現状では患者毎に検討する必要がある<sup>4)</sup>。当委員会では、暫定的に数カ月毎の胸部XP、3～6カ月に一度のCT検査による検索を勧める。

## 文献

- 1) Vasanaawala MS, Wang Y, Quon A, Gambhir SS: F-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT as an Imaging Tool for Staging and Restaging Cutaneous Angiosarcoma of the Scalp, *Clin Nucl Med*, 31: 534-537, 2006.(レベル V)
- 2) 増澤幹男, 増澤真実子, 勝岡憲生, 西山茂夫: 北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析, *皮膚病診療*, 32: 476-482, 2010.(レベル V)
- 3) Tateishi U, Hasegawa T, Kusumoto M, Yamazaki N, Iinuma G, Muramatsu Y, et al: Metastatic angiosarcoma of the lung: spectrum of CT findings, *AJR Am J Roentgenol*, 180: 1671-1674, 2003.(レベル V)
- 4) Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, Schöfer H: Brief S1 guidelines-Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma, *J Dtsch Dermatol Ges*, 11 (Suppl 3): 2-9, 2013.(レベル VI)

## CQ3. 頭部血管肉腫に IL-2 免疫療法は勧められるか

**推奨度:** 初期において、①斑状型病変に対しての局所投与 (局注または動注法) B, ②全身投与 (静注または皮下注) C1

**推奨文:** インターロイキン-2 (IL-2) は血管肉腫の初期病変において、斑状型病変には局所投与 (局注、選択的動注) で一定の奏効率が得られるので勧められる。また初期において全身投与は遠隔転移を遅延する可能性があるので考慮してもよい (局注・静注: 2014年4月現在保険適用, 動注: 保険適用外)。

**解説:** IL-2 誘導キラー細胞は血管内皮細胞障害性から血管肉腫 (AS) 感受性が想定され、1988年に世界で初めて本邦で頭部 AS 斑状型病変に IL-2 局注療法が単独で著効することが確認された<sup>1)</sup>。その後 TGP3 臨床第2相試験<sup>2)</sup>において16例中CR 2例, PR 5例で奏効率44%を示した。とくに局注・動注の局所投与で63%の奏効率 (8例中5例) を示したが、静注または皮下注の全身投与例では奏効率は29%であった。また S-6820 臨床第2相試験<sup>3)</sup>でも奏効率は46.2%で、うち全身投与41.7%であった。これらの治験結果より保険適用が認可された。

追加検討で、局注投与は単独で斑状型病変に奏効し、結節・潰瘍病変が混在する場合は奏効しにくいいため、小病巣であれば先に同病変のみの部分的外科切除を行うことが推奨されている<sup>4)~6)</sup>。さらに選択的動注も持続動注法以外に one shot 動注療法も考案され、現在まで動注で10例以上の有効例が報告されている<sup>5)~14)</sup>。

なお、全身投与と放射線との併用療法で遠隔転移が遅延したとの報告がある<sup>15)16)</sup> (放射線療法の CQ7 参照)。

## 文献

- 1) 増澤幹男, 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, *日本皮膚科学会雑誌*, 98: 367-369, 1988.(レベル V)
- 2) 池田重雄, 石原和之: 皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒトインターロイキン2 (rIL-2: TGP-3) の臨床第2相試験, *Skin Cancer*, 4: 367-387, 1989.(レベル V)
- 3) S- 臨床研究会: S-6820 (遺伝子組換えヒトインターロイキン2) の臨床第2相試験, *Biotherapy*, 3: 796-805, 1989.(レベル V)
- 4) 増澤幹男, 大川 司, 稲村圭一, 他: 悪性血管内皮細胞腫に対するインターロイキン-2 局注療法の検討, *日本皮膚科学会雑誌*, 99: 1459-1466, 1989 (レベル V)
- 5) 増澤幹男: 悪性血管内皮細胞腫に奏効した IL-2 の局所投与例, *Biotherapy*, 5: 1774-1780, 1991.(レベル V)
- 6) 鈴木裕介, 高須 博, 伊藤 篤, 他: rIL-2 の局注・動注・切除術の組み合わせで完全に寛解した悪性血管内皮細胞腫の一例, *皮膚科紀要*, 87: 47-52, 1992.(レベル V)
- 7) 倉本 賢, 十河昭生, 石原佳代子, 他: rIL-2 の選択的持続性動注投与方法が有効であった悪性血管内皮細胞腫の1例, *皮膚臨床*, 32: 871-875, 1990.(レベル V)
- 8) 高野 晃, 鈴木裕介, 浅井俊弥, 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, *日本皮膚科学会雑誌*, 101: 719-725, 1991.(レベル V)
- 9) 藤岡 彰, 瀬在由美子: IL-2 の持続動注が著効を呈した Malignant Hemangioendothelioma の1例, *日本皮膚科学会雑誌*, 101: 959-963, 1991.(レベル V)
- 10) 酒井智恵, 大川 司, 太田幸則, 他: 悪性血管内皮細胞腫の rIL-2 one shot 動注療法, *日本皮膚科学会雑誌*, 103:



- 1777-1781, 1993.(レベル V)
- 11) 増澤幹男：頭部血管肉腫の治療 rIL-2 ワンショット動注法と局所 LAK 養子免疫療法, *CRC : Cancer Research and Clinics*, 2 : 758-763, 1993.(レベル V)
  - 12) 西川智子, 松中成浩, 中田昌克：頭部の malignant hemangiopericytoma (MHE) への rIL-2 one shot 動注療法, *皮膚*, 36 : 522-526, 1994.(レベル V)
  - 13) 日比泰淳, 小野博紀, 不破信和, 藤田直昭：悪性血管内皮細胞腫のインターロイキン 2 動注療法, *皮膚臨床*, 39 : 1531-1535, 1997.(レベル V)
  - 14) 田中 厚, 宮崎和廣：小範囲外科的切除と rIL-2 持続動注療法で寛解した悪性血管内皮細胞腫の 1 例, *皮膚*, 39 : 327-330, 1997.(レベル V)
  - 15) Sasaki R, Soejima T, Kishi K, et al: Angiosarcoma treated with radiotherapy: impact of tumor type and size on outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 1032-1040, 2002.(レベル V)
  - 16) Ohguri T, Imada H, Nomoto S, et al: Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 1446-1453, 2005.(レベル V)

#### CQ4. 頭部血管肉腫の原発巣に対する外科的切除は勧められるか

推奨度：B～C1

**推奨文：**腫瘍が単発かつ最大径が 5 cm 以下であり、病理組織学的に完全切除が可能であれば外科的切除が勧められる (B).

多発例あるいは腫瘍の最大径が 5 cm 超であっても切除可能な病変であれば手術を考慮してもよい (C1).

いずれの場合も、術後放射線治療を行うことが望ましい。

**解説：**血管肉腫 (AS) に対する外科的根治術の有益性を比較したランダム化、非ランダム化比較試験は存在せず、後ろ向き研究と症例集積研究しか報告されていない。手術施行群と未施行群の生存率に有意差はなかったとする多施設共同調査がある<sup>1)</sup>。なお同調査の手術施行群の中で切除断端の腫瘍細胞陽性例 42 例は陰性 64 例と比較して生存率が低かった ( $p=0.013$ ) と報告している<sup>1)</sup>。しかし山崎らは手術施行群 (進行期群を含んでいない可能性はあり、放射線療法併用含む) と手術未施行群の 2 年生存率は 74.2% と 43.6%、5 年生存率は 22.8% と 0% であり、生存期間の中央値は手術施行群が有意に良好であったと報告している ( $p=0.0134$ )<sup>2)</sup>。多施設共同調査における 5 年生存率 (OS) は 9% であったが、5 年以上の長期生存した症例を抽出すると 15 例中 10 例に手術が行われ、うち切除断端陰性例は 9 例であり、陽性例は 1 例と少なかったと報告している<sup>1)</sup>。Fury らは 59 例の手術症例において、病理

組織学的に断端陰性群の全生存期間中央値は、陽性群と比較し有意に長く ( $p=0.01$ )、顕微鏡的な切除断端は予後因子として重要であると報告している<sup>3)</sup>。いずれも後ろ向きの症例対照研究ながら、切除断端が陰性となるような手術療法を推奨している<sup>1)~3)</sup>。

切除マージンに関して、原発巣における外科的安全マージンは 4 cm 以上必要とする報告や 5 cm 以上を推奨する報告がある<sup>4)5)</sup>。外科的マージン 3 cm 未満と 3 cm 以上の群では生存率に差がないとする報告もあり<sup>1)</sup>、切除マージンに関しては一定の見解は得られていないのが現状である。しかし外科的マージンが 1 cm 以上の群では、1 cm 未満の群より生存率が高く ( $p=0.001$ )<sup>1)</sup>、1 cm 以上の切除マージンが必要であると思われる。

深部マージンに関しては、頭部 AS 19 例に対し、外板まで除去することで術後 17.5 カ月の生存期間を得たとする報告がある<sup>6)</sup>。

Morgan らは、頭頸部 AS 47 例に関し、切除断端が陰性であった 10 例中 8 例は生存しており、その腫瘍径が 5 cm 以下であることから、完全切除と小病巣であることが生存率決定に重要な要素であると報告している<sup>7)</sup>。山崎は腫瘍径 5 cm 以下の症例は切除断端が全て陰性であり、予後も良好であったとしている<sup>2)</sup>。腫瘍径 5 cm を超える症例は局所コントロールが困難になるとする報告もあり<sup>8)</sup>、腫瘍径 5 cm 以下が手術対象として望まれる。

広範切除後は簡易再建にとどめ、永久標本での病理診断後に追加切除を検討することで手術時間が短縮でき、腫瘍の取り残しも予防できるとする報告<sup>9)</sup>や、切除断端が陰性になるような手法として、術前のマッピング生検を応用する報告もある<sup>2)</sup>。このように切除断端が陰性となるような工夫も試みられている。

Mark らは 67 例の AS について、手術と放射線療法併用群は手術単独あるいは手術と化学療法併用群と比較して 5 年局所制御率がそれぞれ 46% と 17% ( $p=0.03$ ) と、局所制御に予防的放射線療法が重要であると報告している<sup>10)</sup>。術後の放射線療法併用群は非併用群と比較して生存期間の中央値が 4 倍長く ( $p=0.033$ )、死亡リスクを減らす効果がある (hazard ratio, 0.16;  $p=0.0006$ ) とする報告もある<sup>8)</sup>。上原らは術後の放射線療法が局所制御と遠隔転移の予防につながり、生存期間の延長に寄与すると報告している<sup>11)</sup>。

頭部・顔面の AS (非転移例) において、手術と放射線療法併用群がそれぞれの単独療法群と比較して、

5年全生存 (p=0.01), 5年疾患特異的生存 (p=0.006), 5年局所制御 (p=0.0001) が, いずれも有意に向上しており, 手術, 放射線併用療法の有効性が示唆されている<sup>12)</sup>.

外科切除自体が外傷刺激となり, ASの発症を誘発する可能性があるとする意見もあるが<sup>13)</sup>, 現時点で手術行為がASの誘発や予後の悪化に寄与したとする報告はない.

以上よりASの原発巣に対する外科的切除は推奨できる. ただし術後に放射線治療を併用することが望ましく, 肉眼的最大径が5 cm以下の完全切除可能な腫瘍を対象とし, マージンは1 cm以上の範囲で切除する. 5 cm以上の腫瘍であっても切除可能な病変であれば手術を考慮してもよい.

高齢発症が多いASでは, 全身麻酔によるリスクもあり, また放射線治療とタキサン系化学療法の併用療法が有効であるとする報告もあり<sup>14)</sup>, performance statusを考慮した上での手術計画が望まれる.

## 文献

- 1) 水上晶子, 田口理史, 鈴木 正, 他: 血管肉腫: 日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に, *Skin Cancer*, 24: 350-362, 2009.(レベル V)
- 2) 山崎直也: 血管肉腫に対する国立がんセンターの治療戦略, *Skin Cancer*, 24: 385-391, 2009.(レベル V)
- 3) Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al: A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy, *Cancer J*, 11: 241-247, 2005.(レベル V)
- 4) 町田秀樹, 山本明史, 山崎直也, 他: 血管肉腫20例の臨床的検討, *Skin Cancer*, 16: 361-366, 2001.(レベル V)
- 5) Lim S-Y, Pyon J-K, Mun G-H, et al: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp with superficial parotidectomy, *Ann Plast Surg*, 64: 180-182, 2010.(レベル V)
- 6) Buschmann A, Lehnhardt M, Toman N, et al: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp: less is more, *Ann Plast Surg*, 61: 399-403, 2008.(レベル V)
- 7) Morgan MB, Swann M, Somach S, et al: Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation, *J Am Acad Dermatol*, 50: 867-874, 2004.(レベル V)
- 8) Maddox JC, Evans HL: Angiosarcoma of skin and soft tissue: A study of forty-four cases, *Cancer*, 48: 1907-1921, 1981.(レベル V)
- 9) Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, et al: Cutaneous angiosarcoma of the scalp A multidisciplinary approach, *Cancer*, 98: 1716-1726, 2003.(レベル V)
- 10) Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al: Angiosarcoma: A report of 67 patients and a review of the literature, *Cancer*, 77: 2400-2406, 1996.(レベル V)

- 11) 上原治朗, 山崎直也, 並川健二郎, 他: 国立がんセンター中央病院における血管肉腫37例の統計学的検討, *日皮会誌*, 119: 1245-1253, 2009.(レベル V)
- 12) Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, et al: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp, *Head Neck*, 33: 661-667, 2011.(レベル V)
- 13) 増澤幹男: 血管肉腫の治療戦略—北里大学病院皮膚科2003年度版—, *日皮会誌*, 113: 1523-1533, 2003.(レベル VI)
- 14) Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, et al: Chemoradiotherapy with taxane was superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: multi-center, retrospective study, *Br J Dermatol*, 2014 (in printing).(レベル V)

## CQ5. 頭部血管肉腫の所属リンパ節転移に対するリンパ節郭清術または放射線療法は勧められるか

**推奨度:** リンパ節郭清術 C1, 放射線療法 C1

**推奨文:** 頭部血管肉腫の原発巣が完全切除可能で所属リンパ節以外に転移のみられない症例に対して, 根治的リンパ節郭清を考慮してもよい.

また, 所属リンパ節転移への放射線療法には, 遠隔転移を抑制する明確な根拠はないが, 予後改善に寄与したとの報告があるので実施を考慮してもよい.

**解説:** 血管肉腫 (AS) におけるリンパ節転移については, 町田ら<sup>1)</sup>は20例中10例に, 増澤ら<sup>2)</sup>によれば30例中14例と報告があるように, 所属リンパ節転移の頻度は少なくない. 対応方法として, 外科療法 (リンパ節郭清術) と放射線療法とがある.

### ■リンパ節郭清術

町田らは血管肉腫 (AS) 20例 (頭頸部15例, 他部位5例) の後ろ向き研究において, リンパ節郭清術または摘出術を施行した8例を含めた広範切除群が未施行群より有意に生存率が高い (p<0.05) と報告している<sup>1)</sup>.

頭部AS8例全例に5 cm以上のマージンをとり, 耳下腺浅葉切除, 上頸部リンパ郭清を行った症例蓄積研究においても, 全ての症例で18カ月の無病生存が得られ, ASに対する所属リンパ節郭清の有用性が指摘されている<sup>3)</sup>.

ASの転移形式は一般的に肺, 骨, 肝などの血行性転移が主体であるが, 所属リンパ節転移を生じることもあり, 転移が疑われる場合は根治的切除と所属リンパ節郭清の併用を考慮すべきとする報告もある<sup>14)</sup>.



しかしながら、いずれも後ろ向き研究や症例報告が中心であり、他の治療と比較したランダム化、非ランダム化試験は存在しない。

以上、原発巣が完全切除可能か制御可能な状態であり、所属リンパ節以外に転移のない症例に対して、根治的リンパ節郭清を考慮してもよい。ただし、リンパ節郭清術の手技に習熟した専門医がいる施設で行うことが望ましい。

### ■放射線療法

所属リンパ節の予防照射による予後改善についてはエビデンスがなく、実施の是非については結論がない。しかし、転移が認められたリンパ節の一領域範囲にX線照射を50~60 Gy実施することで予後が改善したとする報告例もあり<sup>5)</sup>、所属リンパ節転移に対して放射線治療を実施してもよい。

### 文献

- 1) 町田秀樹, 山本明史, 山崎直也, 他: 血管肉腫 血管肉腫 20 例の臨床的検討, *Skin Cancer*, 16: 361-366, 2001. (レベル V)
- 2) 増澤幹男: 血管肉腫の治療戦略 北里大学病院皮膚科 2003 年度版, 日本皮膚科学会雑誌, 113: 1523-1533, 2003. (レベル VI)
- 3) Lim SY, Pyon JK, Mun GH, et al: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp with superficial parotidectomy, *Ann Plast Surg*, 64: 180-182, 2010. (レベル V)
- 4) Hodgkinson DJ, Soule EH, Woods JE: Cutaneous angiosarcoma of the head and neck, *Cancer*, 44: 1106-1113, 1979. (レベル V)
- 5) 浅越健治, 大塚正樹, 濱田利久, 他: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 岡山大学での脈管肉腫の治療経験 過去 15 年 18 例の検討, *Skin Cancer*, 24: 369-376, 2010. (レベル V)

### CQ6. 頭部血管肉腫の遠隔転移巣に対して外科的切除は勧められるか

推奨度: C2

推奨文: 頭部血管肉腫の遠隔転移巣に対して外科的切除は勧められない。

解説: 遠隔転移を来した血管肉腫 (AS) の予後は、平均生存期間が初診時遠隔転移例で 7.89 カ月、経過中の遠隔転移例では 6.59 カ月と短い<sup>1)</sup>。血胸に対して胸腔鏡下手術 (VATS) で延命効果があった報告<sup>2)</sup>はあるが、高齢発症の多い AS において、転移臓器への外科的侵襲を考慮すれば、遠隔転移巣に対する外科的切除は勧められない。

一方、タキサン系単独の化学療法により転移巣の縮

小・消失したとする報告<sup>3)~6)</sup>や良好な無増悪期間が得られたとする phase II study がある<sup>7)</sup>。現段階で生存期間を比較検討した報告はないが、転移巣に対し治療効果の期待できる化学療法が確立されつつある。

### 文献

- 1) 水上晶子, 田口理史, 鈴木 正, 他: 血管肉腫: 日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に, *Skin Cancer*, 24: 350-362, 2009. (レベル V)
- 2) Takizawa T, Koike T, Akamatsu H: Successful treatment of hemopneumothorax with intrapleural OK432 in pulmonary metastases of cutaneous angiosarcoma, *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 33: 1334-1337, 1995. (レベル V)
- 3) Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face, *Cancer*, 15: 2034-2037, 1999. (レベル V)
- 4) 藤沢康弘, 山本明史, 岩田浩明, 他: ドセタキセル (タキソテール®) により多発性肺転移が消失した血管肉腫の 1 例, *日皮会誌*, 113: 1545-1551, 2003. (レベル V)
- 5) Yamada M, Hatta N, Mizuno M, et al: Weekly low-dose docetaxel in the treatment of lung metastases from angiosarcoma of the head, *Br J Dermatol*, 152: 811-812, 2005. (レベル V)
- 6) Isogai R, Kawada A, Aragane Y, et al: Successful treatment of pulmonary metastasis and local recurrence of angiosarcoma with docetaxel, *J Dermatol*, 31: 335-341, 2004. (レベル V)
- 7) Penel N, Bui BN, Bay J-O, et al: Phase II trial of weekly Paclitaxel for unresectable angiosarcoma: The ANGIO-TAX study, *Am Sci Clin Oncol*, 26: 5269-5274, 2008. (レベル V)

### CQ7. 頭部血管肉腫の原発巣に対して放射線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 血管肉腫は放射線感受性があり、複数の症例集積で集学的治療の一角として有効性が確認されていることから、放射線療法は勧められる。単独療法よりも併用療法が強く勧められる。

解説: 頭部血管肉腫 (AS) に対しての放射線療法の単独効果については、小型の病変に対して広範囲電子線療法は予後改善に寄与するとの報告<sup>1)</sup>や、集学的治療の実施が困難な高齢者への大量電子線分割照射が、身体的・時間的負担を軽減し、総合的な QOL を高めることができたとの報告がある<sup>2,3)</sup>。しかし、基本的には AS の放射線療法の位置づけは放射線療法を単独で施行するより、放射線療法を主軸として、局所切除または免疫療法、化学療法との併用<sup>4)</sup>か、または広範囲拡大

切除後の補助的放射線療法併用<sup>5)</sup>とすることが勧められる。放射線を単独で用いることは、集学的治療が困難な初診時進行例などに緩和目的で勧められる。

### ■免疫療法との併用

Ohguriらは20例の頭部ASに対して総線量が約70 Gy、病変から3 cm以上の範囲に実施した根治的放射線療法をIL-2免疫療法と併用した結果、局所再発率が35%であり、外科的治療を主体とした過去の報告の局所再発率59~100%と比較して好成績であったと報告している<sup>6)</sup>。また、IL-2の併用方法として、全身投与+局所投与群は他の投与群に比して遠隔転移が遅延し(p<0.05)、結果5年生存率は約40%であった。Sasakiらの報告では頭部例を含めたAS 25例で、放射線照射後に高用量のIL-2投与した群(18例)は低用量投与または未投与群(7例)より遠隔転移の発生率が低いとしている(p=0.007)<sup>7)</sup>。

### ■化学療法との併用

大広範囲電子線療法とタキサン系抗癌剤による継続化学療法を主軸とした病期別治療群と、IL-2免疫療法と外科療法の併用を主とする群とを比較した報告では、3年生存率がそれぞれ42%、16%であり、前者のほうが予後良好であった<sup>4)</sup>。また外科療法に放射線療法と化学療法の2つ以上を併用した集学的治療を行った症例集積報告では、放射線療法を実施した群で未実施群と比較し、局所コントロールが良好で、5年生存率が高い傾向にあった<sup>8)</sup>。基礎研究では、血管内皮細胞に対して低用量のパクリタキセルを投与することで、細胞の放射線感受性が高まるというエビデンスがある<sup>9)</sup>。

### ■外科療法との併用

病変部を拡大切除後に補助療法として放射線療法を実施した症例集積では外科療法のみ施行した群と比較し局所再発率に有意差<sup>10)</sup>を認め、予後も良好である<sup>11)</sup>。一方、外科療法と放射線療法の併用療法がそれぞれの単独治療より有効であることを示した論文においては、ASのびまん性浸潤やmultifocalな特徴を考えると、断端陰性を目指し拡大切除・二次的再建術や術後合併症などに時間を要して術後の放射線療法が遅れるよりも、腫瘍量の減量を目的に腫瘍部のみを一次的に切除し放射線療法を早期併用することを勧めている<sup>12)</sup>。

### 文献

- 1) Holden CA, Spittle MF, Jones EW: Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment, *Cancer*, 59:

- 1046-1057, 1987.(レベル V)  
 2) 多田 茂, 黒木康雅, 阪口 英, 他: 高齢者頭部血管肉腫の治療 広範囲大量電子線療法の有用性, *日本皮膚科学会雑誌*, 101: 1303-1322, 1991.(レベル V)  
 3) 山本都美, 増澤幹男, 増澤真実子, 他: 超高齢者の頭部血管肉腫に有用な短期大量電子線分割照射療法について, *日本皮膚科学会雑誌*, 118: 23-27, 2008.(レベル V)  
 4) 増澤幹男, 増澤真実子, 勝岡憲生, 西山茂夫: 北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析, *皮膚病診療*, 32: 476-482, 2010.(レベル V)  
 5) 山崎直也: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 血管肉腫に対する国立がんセンターの治療戦略, *Skin Cancer*, 24: 385-391, 2010.(レベル V)  
 6) Ohguri T, Imada H, Nomoto S, et al: Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 1446-1453, 2005.(レベル V)  
 7) Sasaki R, Soejima T, Kishi K, et al: Angiosarcoma treated with radiotherapy: impact of tumor type and size on outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 1032-1040, 2002.(レベル IV)  
 8) Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al: Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature, *Cancer*, 77: 2400-2406, 1996.(レベル V)  
 9) Dicker AP, Williams TL, Iliakis G, Grant DS: Targeting angiogenic processes by combination low-dose paclitaxel and radiation therapy, *Am J Clin Oncol*, 26: e45-53, 2003.(レベル VI)  
 10) 町田秀樹, 山本明史, 山崎直也, 他: 血管肉腫 血管肉腫 20 例の臨床的検討, *Skin Cancer*, 16: 361-366, 2001.(レベル V)  
 11) 上原治朗, 山崎直也, 並川健二郎, 他: 国立がんセンター中央病院における血管肉腫 37 例の統計学的検討, *日本皮膚科学会雑誌*, 119: 1245-1253, 2009.(レベル V)  
 12) Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, et al: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp, *Head Neck*, 33: 661-667, 2011.(レベル V)

## CQ8. 頭部血管肉腫の原発巣に対する放射線療法としてどのような照射法が勧められるか

推奨度: B

**推奨文:** 頭部血管肉腫の病変部辺縁から3~5 cm以上の範囲で骨膜までを含み、70~80 Gyの大量の電子線照射をすることが勧められる。頭蓋骨浸潤にはX線照射も考慮する。とくに強度変調放射線治療は優れた照射法である。なお、不十分な照射線量や範囲では局所再発は高率であると報告されている。

**解説:** 多くの頭部血管肉腫(AS)の症例集積報告の治療に関する考察に、ASが多中心性に発症し、非連続性の病変や不明瞭な病変の境界をよく目にすることから、実際の病変の広がりを把握することが臨床的に

も組織学的にも困難であると述べられている<sup>12)</sup>。AS病変から3 cm以内の範囲では切除断端陽性や照射後再発があったとの報告がある<sup>3,4)</sup>。

有効放射線量と照射範囲を決定する明確なエビデンスはないが、照射線量に関しては、多いほど局所コントロールは良好になる傾向<sup>1)</sup>にあり、過去の症例集積報告で実施された線量は50 Gy～70 Gy以上<sup>1)2)5)～7)</sup>、100 Gy以上<sup>4)</sup>となっている。山本らによれば、2.5 Gy/回×28回の総線量70 Gyでは2 Gy/回×40回の総線量80 Gyと同程度の腫瘍に対する生物学的実効線量となり、正常皮膚組織への生物学的実効線量は総線量70 Gyの方が約10 Gy低下し、影響が少なくなることが示されている<sup>6)</sup>。

照射範囲に関しては、3～5 cm以上の水平マージンと垂直マージンは解剖学的バリアとなる骨膜まで達する8～10 MeV（隆起性病変がある場合は増量）の電子線照射が勧められる<sup>4)7)8)</sup>。電子線照射が可能な施設であれば、ASの放射線治療は実施できる。

なお、頭部は球形で平面でないため、複数面照射の場合はつなぎ目部位の吸収線量に過不足を生じる恐れがあるため注意が必要である。病変が広範囲で2面以上の照射になる場合は、つなぎ目の照射過剰または不足に留意しなければならない。

照射野が顔面、特に眼周囲に及ぶ場合は、視力障害・眼裂狭小化などの放射線障害が懸念されることから、照射範囲が不十分になるケースが多い。局所コントロール目的の緩和治療としては、少量～中等量の放射線照射を行ってもよい。

頭蓋内浸潤に対しては患者のQOLを配慮し、放射線科（治療担当医）と十分に相談して脳実質障害を念頭の上X線照射40～60 Gyを実施する<sup>9)</sup>。

最近では、強度変調放射線治療（IMRT）や小線源モールド照射が可能な設備のある施設が増えつつあり、曲面である頭部に対して均一な照射が可能となってきている。

最後に、放射線療法は十分な放射線量で適正な範囲を照射することで高い治療効果を期待できるが、急性および慢性放射線障害に加え、照射野内に再発した場合には再発腫瘍の放射線感受性は低下する。このため再照射の実施は困難で、初回の放射線治療の成否が極めて重要であるとの認識が必要である<sup>10)11)</sup>。

## 文献

- 1) Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al: Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature, *Cancer*, 77: 2400-2406, 1996.(レベル V)
- 2) Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, et al: Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach, *Cancer*, 98: 1716-1726, 2003.(レベル V)
- 3) 町田秀樹, 山本明史, 山崎直也, 他: 血管肉腫 20 例の臨床的検討, *Skin Cancer*, 16: 361-366, 2001.(レベル V)
- 4) 多田 茂, 黒木康雅, 阪口 英, 他: 高齢者頭部血管肉腫の治療 広範囲大量電子線療法の有用性, *日本皮膚科学会雑誌*, 101: 1303-1322, 1991.(レベル V)
- 5) Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al: Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma, *Cancer*, 76: 319-327, 1995.(レベル V)
- 6) 山本都美, 増澤幹男, 増澤真実子, 他: 超高齢者の頭部血管肉腫に有用な短期大量電子線分割照射療法について, *日本皮膚科学会雑誌*, 118: 23-27, 2008.(レベル V)
- 7) 増澤幹男, 増澤真実子, 勝岡憲生, 西山茂夫: 北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析, *皮膚病診療*, 32: 476-482, 2010.(レベル V)
- 8) Ohguri T, Imada H, Nomoto S, et al: Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 1446-1453, 2005.(レベル V)
- 9) 前田亜希子, 増澤真実子, 増澤幹男, 他: 頭蓋内浸潤をきたした皮下型頭部皮膚悪性血管内皮細胞腫—重篤例に対する新たな治療法の試み—, *日皮会誌*, 115: 737-742, 2005.(レベル V)
- 10) 増澤幹男: 血管肉腫の治療戦略—北里大学病院皮膚科2003年度版—, *日皮会誌*, 113: 1523-1533, 2003.(レベル VI)
- 11) 増澤幹男: 血管肉腫: 新しい治療戦略, *日皮会誌*, 120: 2594-2596, 2010.(レベル VI)

## CQ9. 頭部血管肉腫の原発巣に対する動注化学療法は勧められるか

**推奨度:** C1

**推奨文:** 頭部血管肉腫の原発巣に対する動注化学療法は症例によって考慮してもよい。

**解説:** 頭部血管肉腫 (AS) の動注化学療法については、動注化学療法単独での効果を評価できる報告がほとんどなく、これのみで完全寛解した報告はない。リンパ節、肺など転移しやすい腫瘍の性質からも化学療法は全身投与が原則となる。動注療法は、局所破壊が生命予後に関わって一刻も早い処置を要してかつ放射線療法の適用がない、あるいは不十分な場合に限り<sup>1)</sup>、カテーテル刺入部に転移を生ずるリスク<sup>2)</sup>も考えた上で動注手技に熟練した施設で考慮しても良い。また動注療法は保険適用外であるため、各施設の倫理委



員会での承諾のもと、施行すべきである。なお、AS 例<sup>1)</sup>以外の子宮癌摘出後の Stewart-Treves 症候群の症例ではあるが、パクリタキセル (PTX) 単独 (2012 年 2 月血管肉腫保険適用) あるいは PTX と mitoxantrone (2014 年 4 月現在保険適用外) 併用の動脈注射で下肢や下腹部の病変が完全消失した報告がある<sup>3)4)</sup>。なお、百瀬例<sup>4)</sup>は 8 年経過した現在も生存中である。本ガイドライン委員会は動注化学療法選択薬として 1) PTX 単独、2) PTX + mitoxantrone 併用を勧める。

## 文献

- 1) 前田亜希子, 増澤真実子, 増澤幹男, 他: 頭蓋内浸潤をきたした皮下型頭部皮膚悪性血管内皮細胞腫—重篤例に対する新たな治療法の試み—, 日皮会誌, 115: 737-742, 2005.(レベル V)
- 2) 立石優美絵, 飯島茂子: 動注カテーテル刺入部に転移皮膚病変を生じた頭部血管肉腫の 1 例, 皮膚臨床, 48: 1543-1546, 2006.(レベル V)
- 3) Fujisawa Y, Ito M, Mori K, et al: Intra-arterial mitoxantrone/paclitaxel in angiosarcoma of the lower limb associated with chronic lymphedema (Stewart-Treves syndrome) in a patient with cervical cancer, *Eur J of Dermatol*, 21: 119-120, 2011.(レベル V)
- 4) 百瀬葉子, 増澤幹男, 江藤宏光, 他: Stewart-Treves 症候群に対するパクリタキセルの長期動注療法, 日皮会誌, 119: 1079-1083, 2009.(レベル V)

## CQ10. 頭部血管肉腫に全身化学療法は勧められるか

**推奨度:** B

**推奨文:** 頭部血管肉腫においては全身化学療法を施行することで生存期間の延長が期待できるため、可能な限り施行することが勧められる。

**解説:** 水上は日本皮膚外科学会のアンケート調査で生存分析を行った頭部顔面に発症した血管肉腫 (AS) 260 例を、化学療法を施行した 107 例としなかった 153 例に分け、死亡例の平均生存期間がそれぞれ 24.1 カ月、16.4 カ月であり、化学療法施行群で有意に生存期間の延長が得られたことを報告している<sup>1)</sup>。また単施設から 36 例を病期別治療方針で、病期進行例を中心に放射線 + 継続全身化学療法 (タキサン系抗腫瘍剤) の実施報告では、3 年生存率は 42% であったと報告している<sup>2)</sup>。放射線療法の併用効果の影響が不明であるが、化学療法を施行することで生存期間の延長あるいは 3 年生存率の改善が期待できる。

日本皮膚外科学会の血管肉腫グループスタディ報告

2009 年で、2000 年から 2009 年までに頭頸部に生じた 406 例のうち経過の明らかな 251 例で、初診時遠隔転移例を除いた症例について検討し、化学療法施行例 88 例と施行しなかった 142 例では累積生存率において化学療法施行例が優位に高かったとしている<sup>3)</sup>。また頭部 AS 12 例の検討では、1994 年から 2003 年まで転移に対してドセタキセルを施行した 3 例、あるいは全く施行しなかった 4 例は全例、観察期間 1~19 カ月で死亡した。これに対して 2003 年以後術後補助療法で weekly ドセタキセル療法を行った 5 例は観察期間 12~42 カ月全例生存している<sup>4)</sup>。これらの報告は腫瘍が臨床的に原発巣に留まっている内に、化学療法を開始した方が、転移が認められてから開始するより、あるいは化学療法を施行しない群よりも生存期間の延長が期待できることを示唆している。また、転移例に関しても、1988 年から 2008 年までの頭部 AS 20 例の肺転移例 10 例のうち化学療法を行った 6 例 (CYVADIC 3 例、ドセタキセル 2 例、CDDP + DXR 肝動注 1 例) の生存期間は 8 カ月から 9 年 11 カ月、行わなかった 4 例では 3~7 カ月であった<sup>5)</sup>。これらの結果から血管肉腫の治療に際しては化学療法施行が強く勧められる。

抗癌剤としてはタキサン系抗腫瘍剤 (保険適用) が近年頻用され、その有効性が報告されている<sup>6)</sup>。パクリタキセルの使用報告としては、Schlemmer らは肉腫進行例に weekly (75~100 mg/m<sup>2</sup>) か 3 weekly (135~175 mg/m<sup>2</sup>) を投与した。うち頭部顔面 AS が 8 例あり、CR 1 例、PR 5 例で RR 75%、反応持続は 2~42 カ月で頭部顔面ではそれ以外の部位の RR 58% より良かったとしており、特に頭部 AS において有効である可能性がある<sup>7)</sup>。Fata らは 1992 年から 1998 年にパクリタキセルを投与 (2 例: 250 mg/m<sup>2</sup> 3 weekly 6 例: 175 mg/m<sup>2</sup> 3 weekly 1 例: 90 mg/m<sup>2</sup> weekly) された頭頸部 AS 9 例 (肺または肝転移例: 3 例、原発切除不能または再発例: 6 例) をまとめ、CR が 4 例で、PD までの期間 2~10 カ月、PR が 4 例で、PD までの期間 3.5~10 カ月としている。また、その症例のうち 3 weekly 投与で完全寛解 4 カ月後、PD となり weekly に変更した所 10 カ月完全寛解を維持できた患者が 1 例あった<sup>8)</sup>としており、投与量、投与間隔を変更することで効果が期待できる可能性もある (2012 年 3 月、血管肉腫に保険適用追加)。

ドセタキセルは日本では頭頸部癌に対し保険適用があって使用報告は更に多い。Nagano らは 9 例の AS に対してドセタキセルを weekly で 8 週間、NC 以上の効

果で継続投与した。そのうち1例は epithelioid heman-gioendothelioma で肺転移あり、他の8例は同時または以前に手術、放射線、IL-2療法を施行されていた。頭部が6例、顔面が1例あり、CRが2例、PRが3例、NCが2例、平均反応期間は9.5カ月(1~22カ月)であったとしている<sup>9)</sup>。完全寛解となっても中止すると数カ月で再燃する報告が多く<sup>10)11)</sup>、継続することで長期生存が期待できる<sup>2)12)13)</sup>。

MAID療法(2014年4月現在保険適用外)はEliasらが105例の進行肉腫のうちAS患者4例に対し、3週間ごとにmesna 2,500 mg×4, doxorubicin 20 mg×3, ifosfamide 2,500 mg×3, dacarbazine 300 mg×3投与した。評価可能2例中、1例がCRであった<sup>14)</sup>。上原らは3例(うち1例:局所根治不能例)中3例PRと報告している<sup>15)</sup>(2014年4月現在保険適用外)。

Pegylated liposomal doxorubicinは日本ではAIDS関連カポジ肉腫、卵巣癌以外は適用がないが海外では完全寛解の報告(局所放射線治療後、再発頸部リンパ節転移例)がある<sup>16)</sup>(2014年4月現在保険適用外)。

なお、現時点で化学療法薬はいずれもランダム化比較試験が施行されていないため、薬剤の優先順位は設定できないが、本ガイドライン委員会は現在までの使用実績から第一選択薬をタキサン系抗腫瘍剤(パクリタキセル(PTX)またはドセタキセル(DTX))、第二選択薬をMAIDまたは pazopanib(分子標的薬, CQ11参照)とする。

各種薬剤の投与において、副作用に十分な注意が必要である。特にドセタキセルのweekly投与方法では高率に間質性肺炎が起こる可能性が指摘され注意喚起されている(2013年10月タキソテール医薬品インタビューフォーム)。

## 文献

- 1) 水上晶子, 田口理史, 鈴木 正, 土田哲也: 血管肉腫ガイドライン作成に向けて 血管肉腫 日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に, *Skin Cancer*, 24 : 350-362, 2009.(レベル V)
- 2) 増澤幹男: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 北里大学病院皮膚科の頭部脈管肉腫治療方針と治療評価, *Skin Cancer*, 24 : 377-384, 2009.(レベル V)
- 3) 田口理史, 川崎晶子, 土田哲也, 他: 血管肉腫グループスタディ報告 2009年, 日本皮膚外科学会誌, 14 : 134-135, 2010.(レベル V)
- 4) 山本圭子, 八田尚人, 石井貴之, 他: 金沢大学皮膚科における頭部血管肉腫12例の臨床的検討—ドセタキセル術後補助療法の有用性—, *Skin cancer*, 22 : 44-48, 2007.(レベル V)
- 5) 和田 誠, 浅井 純, 竹中秀也: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 京都府立医科大学皮膚科における血管肉腫の治療について, *Skin Cancer*, 24 : 363-368, 2009.(レベル V)
- 6) Penel N, Bui BN, Bay JO, et al: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIO-TAX Study, *J Clin Oncol*, 26: 5269-5274, 2008.(レベル V)
- 7) Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al: Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group, *Eur J Cancer*, 44: 2433-2436, 2008.(レベル V)
- 8) Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face, *Cancer*, 86: 2034-2037, 1999.(レベル V)
- 9) Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al: Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients, *Cancer*, 110: 648-651, 2007.(レベル V)
- 10) 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.(レベル V)
- 11) Yamada M, Hatta N, Mizuno M, et al: Weekly low-dose docetaxel in the treatment of lung metastases from angiosarcoma of the head, *Br J Dermatol*, 152: 811-812, 2005.(レベル V)
- 12) 境澤香里, 長谷川淳一, 林 宏一, 他: 肺転移発症後2年6ヵ月間生存した血管肉腫, 皮膚科の臨床, 50 : 907-910, 2008.(レベル V)
- 13) Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, et al: Chemoradiotherapy with taxane was superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: multi-center, retrospective study, *Br J Dermatol*, 2014.(レベル V)
- 14) Elias A, Ryan L, Aisner J, Antman KH: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID) regimen for adults with advanced sarcoma, *Semin Oncol*, 17 (Suppl 4): 41-49, 1990.(レベル V)
- 15) 上原治朗, 山崎直也, 並川健二郎, 他: 国立がんセンター中央病院における血管肉腫37例の統計学的検討, 日本皮膚科学会雑誌, 119 : 1245-1253, 2009.(レベル V)
- 16) Eiling S, Lischner S, Busch JO, et al: Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin, *Br J Dermatol*, 147: 150-153, 2002.(レベル V)

## CQ11. 頭部血管肉腫に対して分子標的薬による治療は勧められるか

推奨度: C1

**推奨文:** Pazopanib は軟部組織肉腫に対する有効性が認められ日本でも血管肉腫を含む軟部組織悪性腫瘍に保険適用となっている。症例を吟味したうえで使用

を考慮してもよい。その他にも効果が示唆される薬剤はあるが有効性は確立しておらず、また血管肉腫に対して未承認（2014年4月現在）であるため臨床試験として使用すべきである。

**解説：**血管肉腫（AS）に対する分子標的薬による治療例ないし臨床試験が数多く報告されている。その中で pazopanib は VEGFR 経路、PDGFR 経路、および c-kit リン酸化を阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。血管系を少数例含む軟部組織肉腫に対して行われた第 II 相試験で活性と耐用性が示され<sup>1)</sup>、転移性軟部肉腫に対する第 III 相試験においては非進行生存期間および全生存期間の延長が認められた<sup>2)</sup>。AS 単一疾患に対する統計学的有効性は不明であるが、本邦でも AS を含む悪性軟部腫瘍に対して保険適用となっている。マルチキナーゼ阻害薬 sorafenib 単剤による第 II 相試験では、AS に対しては 14%の奏効率が得られ、AS 37 例中 21 例（57%）が SD であった<sup>3)</sup>。分子標的薬では進行抑制効果も有効性と判断されるためその効果が期待されたが、その後行われた進行期 AS に対する第 II 相試験では効果は限られたものであった（表在性 AS での 4 カ月時点の奏効率と非進行率はそれぞれ 15.4% および 23%、9 カ月時点で 0% および 3.8%、非進行生存期間 1.8 カ月。効果が得られた症例は以前に化学療法の治療歴がある患者のみ<sup>4)</sup>。Sunitinib は sorafenib と同様に VEGF 経路も阻害するが、単剤で進行抑制効果が得られた症例が報告されている<sup>5)</sup>。VEGF 経路への関与がない imatinib に関しては進行期の腹膜類上皮 AS に対し、単剤で CR を得た症例が報告されている<sup>6)</sup>。しかし、第 II 相試験では他の肉腫と同様 16 例の AS においても、統計学的に有意な臨床的利益は得られなかった<sup>7)</sup>。また、AS で高率に発現する VEGF receptor に対する抗体の bevacizumab に関しては、AS および類上皮 AS に対する単剤投与の第 II 相試験にて、26 週時点において 17%が PR、50%が SD であった<sup>8)</sup>。さらに併用療法として、パクリタキセルと併用することにより切除不能な顔面の AS に対して CR を得た症例報告がある<sup>9)</sup>。進行期ないし再発性の軟部肉腫に対して、docetaxel、gemcitabine と併用した第 I~II 相試験でも、AS 4 例中 3 例で CR、1 例で PR となっている<sup>10)</sup>。さらに、術前の bevacizumab、放射線併用療法後の切除により、8.5 カ月および 2.1 年再発なく経過している頭頸部 AS の報告例もある<sup>11)</sup>。

上記の分子標的薬の中で、pazopanib は軟部組織肉腫に対する第 III 相試験で有効性が認められ日本でも

AS を含む軟部組織悪性腫瘍に保険適用となっている。症例を吟味したうえで AS に対して選択してよい治療薬と考えられる。それ以外の薬剤については、将来的に AS に対して適用が広がる可能性はあるが、十分な臨床試験が行われておらず有効性も確立していない。治療の選択枝とはなり得るが、現時点では治験もしくは臨床試験として使用すべきである。

## 文献

- 1) Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al: Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043), *J Clin Oncol* 27: 3126-3132, 2009. (レベル V)
- 2) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet*, 379: 1879-1886, 2012. (レベル II)
- 3) Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas, *J Clin Oncol*, 27: 3133-3140, 2009. (レベル V)
- 4) Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, et al: Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO), *Oncologist*, 17: 260-266, 2012. (レベル V)
- 5) Yoo C, Kim JE, Yoon SK, et al: Angiosarcoma of the retroperitoneum: report on a patient treated with sunitinib, *Sarcoma*, 2009: 360875, 2009. (レベル V)
- 6) Kiesel H, Muller AM, Schmitt-Graeff A, et al: Dramatic and durable efficacy of imatinib in an advanced angiosarcoma without detectable KIT and PDGFRA mutations, *Cancer Biol Ther*, 8: 319-321, 2009. (レベル V)
- 7) Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al: Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model, *J Clin Oncol*, 27: 3148-3153, 2009. (レベル V)
- 8) Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al: An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas, *Ann Oncol*, 24: 257-263, 2013. (レベル V)
- 9) Fuller CK, Charlson JA, Dankle SK, et al: Dramatic improvement of inoperable angiosarcoma with combination paclitaxel and bevacizumab chemotherapy, *J Am Acad Dermatol*, 63: e83-84, 2010. (レベル V)
- 10) Verschraegen CF, Arias-Pulido H, Lee SJ, et al: Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the Axtell regimen, *Ann Oncol*, 2011. (レベル V)
- 11) Koontz BF, Miles EF, Rubio MA, et al: Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the



図 1 TNM 分類

Angiosarcoma of the scalp <TNM分類>		<TNM病期分類>			
<b>T 頭部原発腫瘍</b>		<b>I 期</b>	T1	N0	M0
TX	原発腫瘍の評価不可能	<b>II 期</b>	T2	N0	M0
T1	腫瘍の最大径が5cm以下の単発病変	<b>IIIa 期</b>	T3	N0	M0
T2	腫瘍の最大径が5cmを超えるか多発病変または顔面浸潤	<b>IIIb 期</b>	AnyT	N1	M0
T3	頭蓋骨浸潤	<b>IV 期</b>	AnyT	AnyN	M1
<b>N 所属リンパ節</b>					
NX	所属リンパ節転移の評価が不可能				
N0	所属リンパ節転移なし				
N1	所属リンパ節転移あり				
<b>M 遠隔転移</b>					
MX	遠隔転移の評価が不可能				
M0	遠隔転移を認めない				
M1	遠隔転移を認める				

head and neck: two case studies, *Head Neck*, 30: 262-266, 2008.(レベル V)

**CQ12. 頭部血管肉腫の原発巣の緩和処置として、Mohs paste 外用、フェノール腐食法は勧められるか**

推奨度：C1

**推奨文**：頭部血管肉腫の進行期症例に対して、止血や腫瘍塊の除去などの局所コントロールを目的として、Mohs paste 外用やフェノール腐食法を緩和療法として施行を考慮してもよい (2014 年 4 月現在保険適用外)。

**解説**：頭部血管肉腫 (AS) の手術不能例・化学療法や放射線療法が無効あるいは施行できない進行期症例においては、局所の腫瘍の増大とともに腫瘍からの出血や滲出液、感染による悪臭、醜形などにより、患者および家族の Quality of Life (QOL) が著しく低下する。出血は止血困難な場合も多い。このような場合に、腫瘍の局所コントロールを目的として、Mohs paste 外用<sup>1)~4)</sup>やフェノール腐食法<sup>5)~7)</sup>が単独あるいは化学療法などと併用して試みられており、有用であると報告されている。

Mohs paste 外用は、切除不能な皮膚悪性腫瘍、乳癌、頭頸部癌や転移性皮膚腫瘍に対して有用であると多くの診療科から報告されている。Mohs paste を患部に塗布または ODT (密封療法) をすることにより、出血・浸出液・悪臭・疼痛などの症状をコントロールすることで QOL の向上を目指す治療法であり、低侵襲で簡便な緩和療法である<sup>8)</sup>。ただし、経過とともに腫瘍の増大や出血が抑えられなくなったという報告もみられる<sup>2)3)</sup>。

フェノール腐食法により良好な局所コントロールが

得られた頭部 AS の報告がある<sup>5)6)</sup>。4 例をまとめた報告では、全例で出血の制御と悪臭の低減がみられたが、抗腫瘍効果 (腫瘍の縮小) は 1 例で部分寛解が得られているが、3 例では腫瘍の増大がみられている<sup>6)</sup>。フェノール塗布による組織障害は血管内皮細胞に強く現れることが知られており、AS において腫瘍細胞とともに血管内皮細胞の変性が確認されている<sup>9)10)</sup>。

以上より、エビデンスレベルの高い研究はないが、終末期の患者によっては Mohs paste 外用やフェノール腐食法により QOL の改善がみられることから推奨度は C1 とした。

**文献**

- 1) 村田 哲, 横倉英人, 増田智一, 他: 自治医科大学附属病院皮膚科における血管肉腫 16 例 (1992~2007 年) の臨床的検討, 自治医科大学紀要, 31: 23-29, 2008.(レベル V)
- 2) 江川裕美, 涌田あすか, 石川牧子, 十一英子: Mohs' chemosurgery を施行した頭部血管肉腫の 1 例, 臨床皮膚科, 63: 415-418, 2009.(レベル V)
- 3) Uno H, Sasaki M, Osamura K, et al: Angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome): palliative role of Mohs' ointment, *J Dermatol*, 37: 852-853, 2010.(レベル V)
- 4) 森田美穂, 上田喬士, 渡会 晃, 齊藤典充, 増澤幹男, 山口美由紀, 勝岡憲生: Mohs ベーストで出血をコントロールした頭部血管肉腫の 1 例, 皮膚科の臨床, 54: 648-649, 2012.(レベル V)
- 5) 峯垣裕介, 松村由美, 是枝 哲, 他: フェノール塗布により良好な局所コントロールの得られた血管肉腫の 1 例, *Aesthetic Dermatology*, 17: 300-303, 2007.(レベル V)
- 6) 松村由美: 血管肉腫などへのフェノール法, 1 冊でわかる皮膚がん, 文光堂: 2011; 84-86.(レベル VI)
- 7) 藤井弘子, 谷岡未樹, 藤澤章弘, 松村由美, 宮地良樹: 京都大学皮膚科における血管肉腫—過去 23 年 29 例の臨床的検討—, 日本皮膚科学会雑誌, 123: 1945-1953, 2013.

図2 頭部血管肉腫アルゴリズム

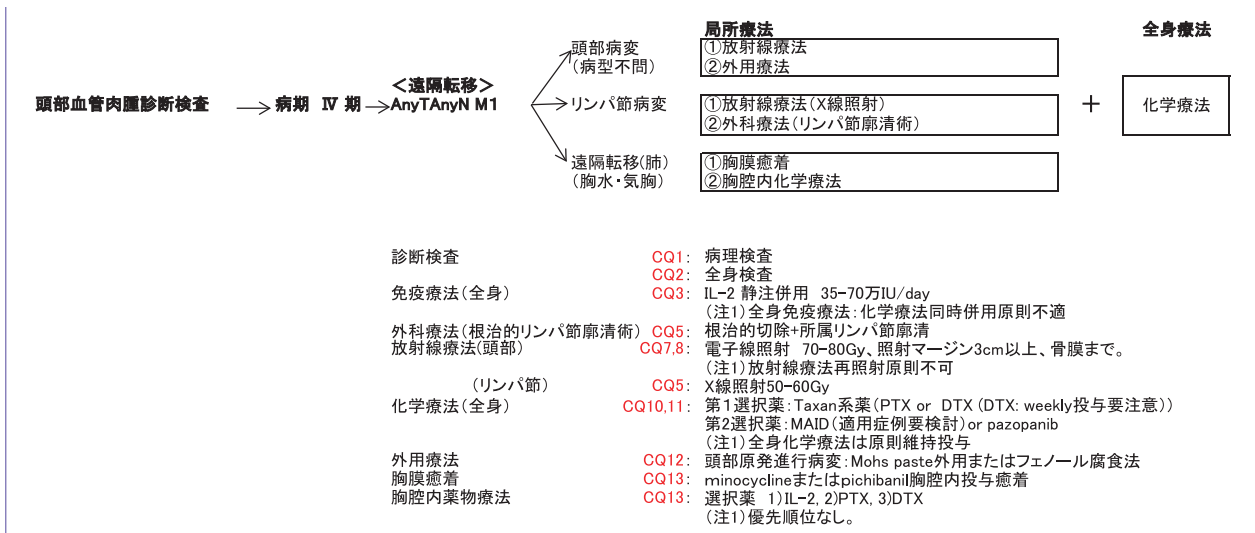


(レベル V)

8) 吉川周佐: Mohs ペースト (Mohs の変法) の有用性, 1 冊でわかる皮膚がん, 文光堂: 2011; 87-89.(レベル VI)  
 9) 山本有紀, 西出武司, 上出康二, 古川福実: 血管肉腫に対するフェノール塗布の組織学的変化, *Aesthetic Der-*

*matology*, 13: 176-179, 2003.(レベル V)

10) Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Furukawa F: Phenol application to angiosarcomas: implications and histologic studies, *Int J Dermatol*, 48: 470-475, 2009.(レベル V)



### CQ13. 血管肉腫の肺遠隔転移による胸水・気胸に対して胸腔内治療は勧められるか

**推奨度:** 胸膜癒着術 B, 胸腔内免疫療法・胸腔内化学療法 C1

**推奨文:** 血管肉腫の肺転移による胸水・気胸は直接生命予後に関わるため、早期に胸膜癒着術を施行することが勧められる。さらにIL-2や抗腫瘍剤等を用いた胸腔内免疫療法・胸腔内化学療法についてはインフォームドコンセントに基づき倫理委員会の承認の上、実施してもよい(2014年4月現在保険適用外)。

**解説:** 血管肉腫(AS)では約90%が肺転移で死亡する<sup>1)</sup>。多くが胸水貯留(血胸)や気胸となり、早期の対応が必要となる。壁側胸膜に腫瘍病変が起これば腫瘍からの出血で血胸となり、一方臓側胸膜近傍の薄壁空洞破裂で気胸となると考えられる。病巣の多くが胸膜部位に局在することで、胸膜癒着術や胸腔内治療が有用である<sup>1)</sup>。

胸膜癒着は一般的にはminocycline, picibanilを胸腔内投与して胸膜を癒着させ<sup>2)3)</sup>、出血貯留スペースの縮小化や、気胸の空気流出孔の閉鎖で、病状の悪化を防ぐ。ただし、拘束性障害を避けるために原則として片側にしか行えない。

血胸の原因となる胸膜近傍の腫瘍を抑制する目的でIL-2ないしIL-2誘導増殖腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の胸腔内投与による胸腔内免疫療法が実施されている<sup>4)~6)</sup>。2~3週後に血胸の減少と自覚症状の改善が認められている。副作用は発熱以外軽微である。また、胸腔内化学療法は他の癌腫治療で実施されており、AS

でもタキサン系抗腫瘍剤投与が行われ、約2週間で胸水の減少と呼吸苦の改善が認められ、延命効果が報告されている<sup>7)~9)</sup>。投与後、副作用は投与時の発熱と疼痛以外に白血球の減少がみられるが軽微である。なお、実施するにあたり、IL-2およびドセタキセルによる薬剤性胸水貯留を鑑別する必要がある。

### 文献

- 1) 増澤幹男: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 北里大学病院皮膚科の頭部脈管肉腫治療方針と治療評価, *Skin Cancer*, 24: 377-384, 2009.(レベルV)
- 2) 滝沢恒世, 小池輝明, 赤松秀樹: 皮膚血管肉腫肺転移による血気胸に対しOK432の胸腔内投与が奏効した1例, *日本胸部疾患学会雑誌*, 33: 1334-1337, 1995.(レベルV)
- 3) 増澤幹男: 血管肉腫の治療戦略 北里大学病院皮膚科2003年度版, *日本皮膚科学会雑誌*, 113: 1523-1533, 2003.(レベルVI)
- 4) 山田嘉仁, 滝口恭男, 安田順一, 他: Wilson-Jones型血管肉腫肺転移による血胸に対しIL-2の胸腔内投与が著効した1例, *日本胸部疾患学会雑誌*, 33: 1441-1445, 1995.(レベルV)
- 5) 天野雅子, 石地 尚, 上出 良, 新村 眞: 肺転移に対し胸腔内インターロイキン2注入が奏効した頭部血管肉腫の1例, *臨床皮膚科*, 54: 485-487, 2000.(レベルV)
- 6) 千葉由幸, 堀内義仁: 悪性血管内皮腫に伴う難治性血気胸に対し胸膜癒着術が奏効した1例, *日本皮膚科学会雑誌*, 112: 1265-1270, 2002.(レベルV)
- 7) 渡会 晃, 増澤幹男, 長橋和矢, 他: 頭部血管肉腫の血気胸に対するPaclitaxel胸腔内投与の有効性, *日本皮膚科学会雑誌*, 118: 1241-1245, 2008.(レベルV)
- 8) 長橋和矢, 増澤幹男, 富田昌宏, 他: 頭部血管肉腫による血胸への積極的治療 放射線療法とDocetaxel胸腔内投与, *日本皮膚科学会雑誌*, 115: 1017-1022, 2005.(レベ



- ル V)
- 9) 桑原慎治, 増澤幹男, 増澤真実子, 他: 化学療法抵抗性頭部血管肉腫に実施した新規治療—サリドマイド・セラ

コキシブ併用内服療法, 胸郭 X 線照射治療, 胸腔内化学療法—, 日本皮膚科学会雑誌, 121: 2483-2488, 2011.(レベル V)