

原著論文

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

村田 哲¹⁾, 横倉 英人¹⁾, 増田 智一¹⁾, 田口佳代子¹⁾,
 藤田 悦子¹⁾, 小池由美子¹⁾, 若旅 功二¹⁾, 遠田 博¹⁾,
 細田 里美¹⁾, 高塚 由佳¹⁾, 佐藤 篤子¹⁾, 大山 正彦¹⁾,
 藤本美津夫¹⁾, 清澤 智晴^{1,2)}, 山田 朋子¹⁾, 小宮根真弓¹⁾,
 中川 秀己^{1,3)}, 大槻マミ太郎¹⁾

要 約

1992年から2007年まで、自治医科大学皮膚科学教室で経験した16例の血管肉腫について検討した。年齢は58歳から96歳で、平均77歳。頭部の血管肉腫は、男7例、女3例で合計10例。慢性浮腫を伴った血管肉腫は、女性5例で、全例下肢の発症であり、子宮癌の治療歴があった。予後は、治癒と判定したのは背部皮下に生じた1例のみで、2例が現在治療中、他の13例は死亡した。死亡例の、初診後からの平均生存期間は13ヶ月だった。皮膚の血管肉腫は未だに治療法が確立されておらず、予後の非常に悪い腫瘍である。今後、より有効な治療方法を求め努力していくとともに、早期発見治療開始のためには、一般の人々、特に高齢者や術後四肢に慢性浮腫を持つ人たちに対して啓蒙していくことが重要である。

(キーワード: 血管肉腫, 脈管肉腫, Stewart-Treves 症候群, リンパ浮腫, Mohs' paste) 自治医科大学皮膚科学教室

I. はじめに

血管肉腫の33%が皮膚に発症し、その病型は浮腫を伴わないもの、慢性の浮腫を伴うもの、放射線治療に関連するものの3つに大きく分けることができる¹⁾。浮腫を伴わない皮膚血管肉腫は高齢者の頭部、顔面に好発し、もっとも多い病型であり頭部悪性血管内皮細胞腫と呼ばれる。慢性浮腫と関連した脈管肉腫は、90%以上が乳癌に対する乳房切断術と腋窩リンパ節郭清、放射線治療などを行った患肢の慢性浮腫に続発するとされ、Stewart-Treves 症候群と呼ばれる¹⁾。放射線関連の血管肉腫は、放射線治療部位に長期間経過後に好発するが先行する浮腫は存在しない。いずれも、頻度は低く、発症頻度は皮膚や軟部組織の悪性間葉系腫瘍の1%以下といわれる²⁾。血管肉腫の初期の臨床像は紫

斑のみで、皮膚科専門医でなければ臨床診断は困難である。まして、患者本人や家族がその時点で皮膚悪性腫瘍を疑うことはない。しかし、その後急速に病変は拡大し、結節・潰瘍を形成し、出血し始める。組織像は、異型な脈管内皮細胞の増殖で、管腔内に赤血球を入れ、周囲にも赤血球が漏出する。予後はきわめて不良で、高率に血行性転移し、肺、特に胸膜に転移する。本腫瘍の根治的な治療法は未だ確立していない⁵⁾。今回我々は過去16年間に当科を受診し治療を行った16例について、その臨床像と治療経過、予後を検討し、当科での治療の変遷と今後の問題点について若干の考察を加えたので報告する。

1) 自治医科大学皮膚科

2) 防衛医科大学校形成外科

3) 東京慈恵会医科大学皮膚科

表1 当科における血管肉腫（1992～2007年）

症例	初診(年)	年齢	性	部位	先行病変	初診時臨床像				初発症状から初診までの期間
						面積25cm以上	結節	潰瘍	多発病変	
1	1992	75	M	頭部			+	+	+	6ヶ月
2	1995	82	M	背部			+			5年
3	1996	77	M	頭部		+	+	+	+	6ヶ月
4	2000	86	M	頭部		+		+		2年
5	2002	89	F	頭部		+	+			1年6ヶ月
6	2003	58	M	頭部		+	+	+	+	3ヶ月
7	2004	77	F	下肢	慢性浮腫	+	+	+		6ヶ月
8	2004	96	F	頭部		+	+		+	2ヶ月
9	2004	71	F	下肢	慢性浮腫	+	+		+	1年
10	2005	78	F	頭部		+	+	+	+	6ヶ月
11	2005	77	F	下肢	慢性浮腫	+	+	+	+	2ヶ月
12	2006	64	F	下肢	慢性浮腫	+	+		+	3ヶ月
13	2006	67	M	頭部		+	+	+		7ヶ月
14	2006	73	M	頭部						3ヶ月
15	2006	77	F	下肢	慢性浮腫	+	+	+	+	4ヶ月
16	2006	86	M	頭部	外傷		+	+		3ヶ月

II. 対象と方法

対象は、1992年から2007年の16年間に自治医科大学附属病院皮膚科を受診した血管肉腫患者16例である（表1）。診断は病理診断をもって行った。慢性浮腫に発症する脈管肉腫も血管肉腫に含め検討することとした。リンパ浮腫に発生する脈管肉腫をリンパ内皮細胞に由来するリンパ管肉腫とし、血管肉腫の統計から除く文献も見られるが^{2, 3)}、病理組織学的所見に違いはない¹⁾。最近、紫斑を全く呈さず、組織学的にも赤血球が腫瘍管腔内や周囲組織に存在しない病型が存在し、そのような症例に限定してリンパ管肉腫とするとの考えが提唱されている。

III. 結果および考察

A 年次別患者の推移

本来、血管肉腫の発症頻度は低く、当科においても数年に1人程度であった。2002年以降は毎年新規受診があり、年とともに増加し、2006年は5例に達したが、翌2007年は0例であった（表1）。2004年から2006年の間の患者増加の理由は不明である。1997年から2001年の皮膚悪性腫瘍発生数に関する全国アンケート⁴⁾で

は、血管肉腫の発生数が少なく、発生頻度の有意な増加は明らかではなかった。しかし、血管肉腫は高齢者に好発するため、人口の高齢化にともなって、今後、症例が増えることが予想される。

B 患者住所と紹介医

患者の住所は栃木県全域から茨城県西部に広く分布している（図1）。16例全例が紹介患者で、紹介元の3割は診療所、7割が総合病院である（図2）。初発疹が紫斑であることから、他科にて臨床的に悪性腫瘍と診断されることは稀で、全例が皮膚科医経由の紹介であった。

C 初診時年齢

初診時年齢は、58歳から96歳で平均77歳であり、70歳代に好発していた（図3）。発症部位別では、頭部発症の平均が71歳、下肢発症の平均が73歳と、いずれも70歳代で違いはなかった。

D 性別

全体で見ると、男性8例、女性8例と男女の



図1 患者住所分布

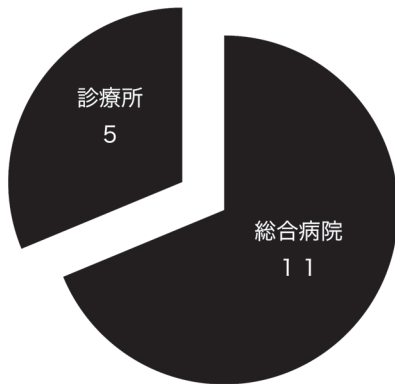


図2 紹介元

間に差はなかった。

E 発症部位と病型

頭部発症が10例。性別内訳は男7例、女3例で、男性に多かった。下肢発症は5例で全例女性、慢性の浮腫を伴っていた。上肢発症例はなかった。浮腫を伴わない放射線関連血管肉腫はなかった(表1)。その他、背部に発症した血管肉腫が1例あり、紫斑を伴わない皮下結節として発症したもので、軟部組織原発の血管肉腫である。

F 誘因もしくは先行病変

慢性浮腫と関係しない血管肉腫である頭部悪

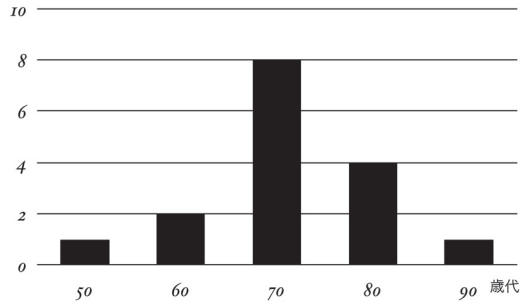


図3 年齢分布

表2 下肢発症5例の既往歴

症例	既往歴
7	16年前 子宮癌切除
9	14年前 子宮癌切除
11	10年前 子宮癌切除 + 術後照射
12	12年前 子宮癌切除 + 術後照射
15	29年前 子宮癌切除 + 術後照射

性血管内皮細胞腫は外傷の既往が20~50%あるとされるが^{2, 5, 6)}、当科症例頭部発症10例のうち、外傷の既往が病歴上確認できたのは1例のみであった(表1)。慢性浮腫を伴い下肢に発症した血管肉腫5例は全例10~29年前の子宮癌の治療歴があった(表2)。浮腫に伴う脈管肉腫(Stewart-Treves 症候群)は、90%以上が乳癌に対する乳房切断術と腋窩リンパ節郭清後の上肢に発症するとされるが¹⁾、上肢発症はこの16年間経験がない。近年の乳癌縮小手術の発達や術後リンパ浮腫予防の教育の効果が、また最近ではセンチネルリンパ節生検の導入も、この上肢発症率の低下に関与するかもしれない。今後の継続的な検討が必要である。

G 自覚症状から紹介受診までの期間

患者が病変を自覚してから、当科を受診するまでの期間を検討した。図4に示す通り、16例中、3ヶ月以内が6例、12ヶ月以内で見ると13例と、他の皮膚腫瘍に比べれば比較的短い期間で受診しており、その進行の早さがうかがわれた。

H 初診時病変の大きさと結節、潰瘍、多発病

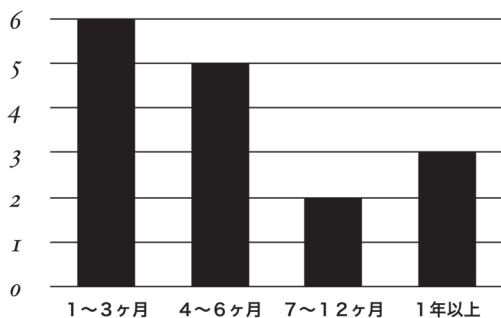


図4 自覚症状から紹介受診までの期間

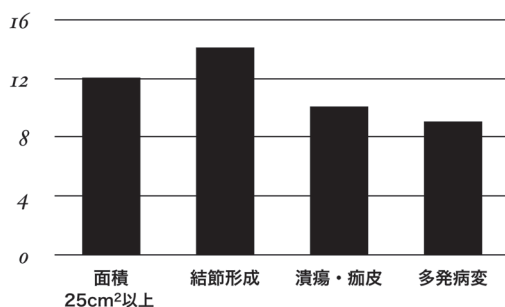


図5 初診時臨床像

変の有無

血管肉腫は紫斑から始まり、進行とともに結節、潰瘍、多発病変を形成する。病変の面積は予後悪化に相関する⁷⁾。そこで初診時の病変の広さと結節の有無などを検討した。16例中12例が25cm²以上の大きさの病変であった。結節形成は14例、潰瘍・痂皮形成は10例、また9例に多発病変が見られた（図5）。ほとんどの症例で、初診時かなり進行していたことになる。紹介医はほぼ全例速やかに当科に紹介しており、患者は結節や潰瘍から出血して、初めて近医を受診する例が多いと思われる。また被髪頭部内の小さな紫斑は気づかれにくい傾向にある。一方、前項で自覚症状から紹介医受診までの期間は1～3ヶ月が最も多く、ほとんどが1年以内であり、腫瘍の進行は非常に早い。よって、高齢者の頭部、顔面や慢性浮腫の上の紫斑を見たときは、可能な限り速やかに専門医の診察を受ける必要がある。

I 当科での治療の変遷

当科において手術適応となる初期症例は少な

かったが、切除を行う場合も結節の可及的な切除にとどめ、初期の局所療法は放射線治療を主体としている。2004年までは基本的にrIL-2を使用していたが、その後、症例9を最後に使用していない。一方、2003年の症例6より放射線療法が全例に行われ、化学療法との併用例が増加した。

血管肉腫は進行が早く、高率に局所再発と転移を生じ生命予後は極めて不良である。現在に至っても、根治的な治療法は確立されていない⁵⁾。特に外科的切除にあたっては、以前は4cm以上離しての広範囲かつ骨膜を含めた切除が推奨されていた³⁾。しかし、病理学的に切除断端に腫瘍陰性とされた場合でも、高率に局所再発が起きることがわかり、その原因として、血管肉腫は病変の境界が不鮮明である上に衛星病巣がしばしば多発性に見られることから、潜在的に広範囲に腫瘍が存在すること、更に、手術侵襲そのものが腫瘍の拡大を誘発しうることが考えられるようになった⁵⁾。現在では手術は早期例の結節、潰瘍病変に限定し最小範囲で、しかも深さは骨膜上までの切除にとどめ、紫斑など斑状病変は手術の対象としないことが推奨されている⁶⁾。免疫療法として、本邦ではrIL-2が血管肉腫の適応を持っており、斑状病変の初期治療や、あるいは外科的切除や放射線治療にrIL-2の投与を組み合わせ合わせた治療が推奨され頻用されてきた²⁾。にもかかわらず、当科でrIL-2が使用されなくなった理由は、結節や潰瘍病変に無効で、斑状病変に対しても効果発現まである程度時間を要することがわかってきたこと、また局注時の疼痛や血管内投与時の有害反応が強く患者に堪え難い苦痛を強いること、それに加え、新たにタキソイド系薬剤の本腫瘍への奏効率の高さが報告され⁸⁾、週1回投与方法で比較的有害事象が軽く、外来投与が可能となったことなどである⁹⁾。更に、2003年4月、DPCによる包括的診療報酬制度が導入された後は、非常に高価なrIL-2治療は経済的理由からも使用が決定的に困難となった。

当院外来治療センターの設立以来、外来における抗癌薬投与が容易になった。症例9と14はタキソイド系抗がん剤投与を外来にて週一回継続中で、現在のところ再発病変の増悪や新生は

表3 治療と予後

症例	初診(年)	原発部位	手術	IL-2	放射線	化学療法	生存期間(ヶ月)	転移
1	1992	頭部					4	
2	1995	背部	+	局注, 点滴			治療終了	
3	1996	頭部		局注, 静注			3	胸膜
4	2000	頭部		局注	+		14	胸膜
5	2002	頭部					3	
6	2003	頭部	+	局注	+	DOC, MAID, VP16	35	結腸
7	2004	下肢			+		10	
8	2004	頭部			+		20	
9	2004	下肢	+	局注	+	DOC, PAX	治療中	大腿
10	2005	頭部			+	DOC, PAX	3	頸部リンパ節・胸膜
11	2005	下肢			+	DOC	13	
12	2006	下肢			+	DOC, PAX	21	
13	2006	頭部			+	DOC	12	
14	2006	頭部			+	DOC	治療中	耳下腺・頸部リンパ節・肺
15	2006	下肢			+	DOC	11	胸膜・骨
16	2006	頭部			+	DOC	15	

脚注 DOC: ドセタキセル, PTX: パクリタキセル, VP16: エトポシド, MAID 療法: Mesna + ADM (ドキシソルビシン) + IFM (イソホスファミド) + DTIC (ダカルバジン)

ない。しかし、他の高齢の患者の中には、多くの合併症をもち肝腎予備能が極端に低く、化学療法を継続できない場合も少なからずあった。また、タキソイド系抗がん剤による治療は、中止すると血管肉腫がいずれ再発するため、可能な限り継続して施行するとされている⁶⁾。

易出血性腫瘍の局所コントロールのために2003年の症例6より、Mohs' paste¹⁰⁾を導入した。症例8は放射線治療後、肝腎機能が低いため化学療法が施行できず、頭部に再発後局所から出血するようになったが、Mohs' paste 外用処置により外来での通院治療が可能となり、患者や家族のQOL向上に大きく寄与した。Mohs' pasteの主成分である塩化亜鉛は化学的組織変成作用により組織を固定し、痂皮を形成し腫瘍表面を乾燥化するとともに、速やかな止血効果をもつ。進行期の皮膚血管肉腫は、周囲湿潤し悪臭を伴い、潰瘍は処置の度に出血する。出血は止血困難なことも多い。そのことが近医への転院や在宅での治療を困難にし、患者や家族に計り知れない肉体的精神的ダメージを与えてい

ることが懸念される。

J 予後(表3)

16例中、治療終了後治癒と判定したのは症例2の1例のみで、背部皮下組織内に発症した例である。側方4cm以上距離をとって切除し、術後rIL-2局注、静注治療を行った。術後3年以上再発転移見られず、通院終了となっている。部位が皮下軟部で単発であったこと、術前の経過が5年と非常に長いことなど、血管肉腫としては特異な症例である。浮腫を伴う下腿に発症した症例9と、頭部耳介に発症した症例14の2例が、現在も治療中である。いずれも、初回治療後に、再発転移がみられ、局所の放射線治療を繰り返した後、タキソイド系抗がん剤の週1回投与を継続しており、転移病変の悪化や病変の新生は見られず、初診後それぞれ40ヶ月と25ヶ月経過した。その他の13例は全例死亡しており、初診後の生存月数は3ヶ月から35ヶ月で、平均生存月数は13ヶ月であった。頭部血管肉腫に限定すると、死亡例の平均生存月数は

12ヶ月，下肢脈管肉腫では13.7ヶ月で，両者に有意な差はなかった。

IV. 結語

積極的な放射線治療と，タキソイド系抗癌剤の使用，Mohs' pasteの導入などにより，頭や顔から毎日出血を繰り返したり，疼痛や悪臭に悩まされる症例はなくなり，QOLは大きく改善した。しかし，皮膚の血管肉腫は未だに治療法が確立されておらず，予後は他の腫瘍に比べ非常に悪いままである。今後，より有効な治療方法を求め努力していくとともに，この腫瘍の存在を広く啓蒙し，病変が進行する前に治療が開始できるようにすることも大切である。早期発見，早期治療開始の実現に向けて，今後は一般の人々，特に高齢者や術後四肢に慢性浮腫を持つ人たちに対しても，啓発をする機会を作っていきたい。我々は栃木県内皮膚科医に対して2007年病診連携の会において今回の内容を発表した。

文献

- 1) 日本皮膚悪性腫瘍学会編：皮膚悪性腫瘍取り扱い規約2002年6月第1版 金原出版株式会社，2002，pp91-92
- 2) 石原和之，斎田俊明，山本明史：血管肉腫の統計. *SkinCancer*16：281-288，2001
- 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. *SkinCancer*16：361-366，2001
- 4) 石原和之，斎田俊明，山本明史 他：皮膚悪性腫瘍の発生数に関する全国アンケート（1997～2001年），*SkinCancer*19：147-155，2004
- 5) 斎田俊明：比較的まれな腫瘍の診断と治療Ⅱ 血管肉腫：癌と化学療法31：351-355，2004
- 6) 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
- 7) 名嘉真武国，濱田尚宏，辛島正志 他：頭部血管肉腫の1例報告と久留米大学皮膚科における血管肉腫12例（1985～2001年）の臨床的検討.：*臨床皮膚科* 57：231-236，2003
- 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: 2037-2047, 1999
- 9) 鈴木智子，岩田浩明，雄山瑞栄 他：血管肉腫の2例と当科における治療の変遷. *SkinCancer*22：130-135，2007
- 10) 伊藤宗成，柳沼恭子，谷戸克己 他：Mohs' chemosurgeryによりQOLを改善しえた転移性皮膚胸腺癌の1例. *臨床皮膚科* 60：955-958，2006

A clinical study of 16 patients with angiosarcoma treated at Jichi Medical University Hospital between 1992 and 2007

Satoru Murata¹⁾, Hideto Yokokura¹⁾, Tomokazu Masuda¹⁾, Yoshiko Taguchi¹⁾,
Etsuko Fujita¹⁾, Yumiko Koike¹⁾, Koji Wakatabi¹⁾, Hiroshi Onda¹⁾,
Satomi Hosoda¹⁾, Yuka Takatsuka¹⁾, Atsuko Sato¹⁾, Masahiko Oyama¹⁾,
Mitsuo Fujimoto¹⁾, Tomoharu Kiyosawa^{1, 2)}, Tomoko Yamada¹⁾, Mayumi Komine¹⁾,
Hidemi Nakagawa^{1, 3)}, Mamitaro Ohtsuki¹⁾

Abstract

The cases of 16 patients with angiosarcoma treated in the Department of Dermatology at Jichi Medical University Hospital between 1992 and 2007 were reviewed. Median age was 77 years (range, 58-96 years). Ten patients displayed lesions on the scalp. Five female patients had lesions on the lower extremity with chronic lymphedema following treatment of cancer of the uterus. Only 1 patient with a lesion on the back has been cured, while 2 patients remain under treatment and 13 patients died within 3-35 months (mean, 13 months) after the first visit.

Key words: angiosarcoma; hemangiosarcoma; Stewart-Treves syndrome; lymphedema; Mohs' paste

1) Department of Dermatology, Jichi Medical University

2) Department Plastic and Reconstructive Surgery, National Defense Medical College

3) Department of Dermatology, Jikei University School of Medicine