

症例報告

MAID療法を試みた頭部血管肉腫の1例

倉田裕介, 若松研弥, 中村好貴, 一宮 誠, 武藤正彦

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野(皮膚科学) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 血管肉腫, MAID療法

和文抄録

67歳, 男性. 頭頂部から左上眼瞼および右鼻翼にかけて広範囲に存在する紅斑と結節, 潰瘍を主訴に当科紹介受診となった. 病理組織学的所見において異型性のある腫瘍細胞が血管を模倣した管腔構造を呈しており, 免疫染色においてCD31が陽性であったため, 血管肉腫と診断した. 明らかな遠隔転移は存在しなかったが, 腫瘍が多発しており手術による完全切除が不可能と判断し, MAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine) 療法を行った. grade3の好中球減少とそれに伴う発熱を認めたが5コース終了時には腫瘍は著明に縮小しPR (partial response) が得られた. 頭部血管肉腫は高齢者に好発するのが, 自験例のように60歳代でperformance status (以下PS) が0でありMAID療法を行うことができた稀な症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えここに報告した.

はじめに

血管肉腫は高齢者の頭部, 顔面に好発する極めて予後の悪い悪性腫瘍である. 手術療法, 放射線療法, 化学療法があるがいまだに有効な治療法は確立されていない. 今回我々は頭頂部から左上眼瞼にかけて広範囲に存在する血管肉腫に対してMAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine) 療法 (以下MAID療法) を試みたのでここに若干の文献的考

察を加えて報告する.

症 例

症 例 : 67歳, 男性.

初 診 : 2012年5月.

主 訴 : 頭部打撲後の潰瘍, 結節.

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし.

現病歴 : 2012年夏頃, 農作業中に頭部を打撲した. その後, 同部位に結節が出現し近医を受診した. 2013年10月に生検の結果, 血管肉腫と診断され当科紹介となった.

初診時現症 : 頭頂部に4.5×4.0cm大の境界明瞭でドーム上に隆起し, 一部に血痂が付着する下床との可動性が不明瞭な暗赤色の腫瘤を認めた (図1a). また, 左上眼瞼, 右の鼻翼に紫紅色斑を認めた (図1b).

臨床検査所見 : 末梢血, 血液生化学では特記すべきことはなかった. 入院時の頭部CTでは頭頂部皮下から突出する, 強い造影効果を有する腫瘤を認める. その他に頭部皮下には造影効果の目立つ部分を多数認める. 肺や他臓器には明らかな転移は認めなかった (図2).

病理組織学的所見 : 真皮内に異型性のある紡錘形の腫瘍細胞が膠原線維間に分け入るように増殖しており, 一部では管腔構造を認めた (図3a). 管腔構造内には赤血球を認め, 血管を模倣しているものと考えられた. 免疫染色では腫瘍細胞はCD31に陽性であり (図3b), 血管肉腫と診断した.

診断および経過 : 多発例で上眼瞼の紫斑を認め外科的に完全切除が困難で化学療法を施行することとな

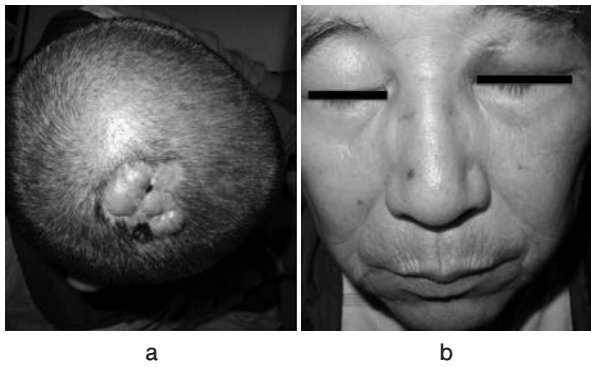


図1 化学療法前臨床写真 (a: 頭頂部, b: 顔面)
 頭頂部に境界明瞭でドーム上に隆起し、一部に血痂が付着する下床との可動性が不明瞭な暗赤色の腫瘤を認め、左上眼瞼、右の鼻翼に紫紅色斑を認めた。

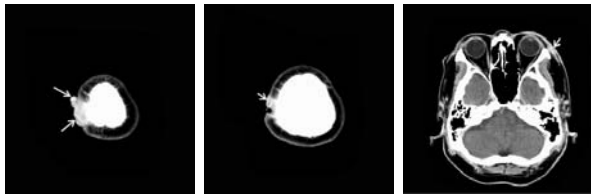


図2 化学療法前 頭部CT
 頭頂部皮下から突出する、強い造影効果を有する腫瘤を認める。その他に頭部皮下には造影効果の目立つ部分を多数認める。

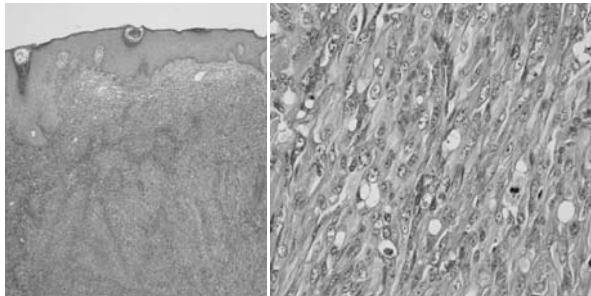


図3a 症例の病理組織像 (H-E染色)
 真皮内に異型性のある紡錘形の腫瘍細胞が膠原線維間に分け入るように増殖しており、一部では管腔構造を認めた。

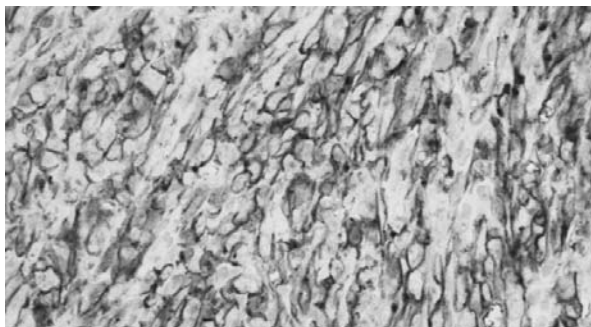


図3b 症例の病理組織像 (免疫染色)
 免疫染色では腫瘍細胞はCD31に陽性であった。

った。60歳代でPSが0でありMAID療法を選択した。

投与量はMesna (ウロテムキサン®) : 1,500mg/day (day1~4), Adriamycin (アドリアシン®) : 20mg/day (day1~3), Ifosfamide (イホマイド®) : 2,500mg/day (day1~3), Dacarbazine (ダカルバジン®) : 300mg/day (day1~3) とし、投与間隔は原則として3週間としたが骨髄抑制からの回復が遅れた場合には、次コースの開始時期を延期した。また投与量に関しても骨髄抑制や他の有害事象に応じて

表1 MAID療法投与スケジュール

	Daily Dose (mg/sqm)	Total/Course Dose (mg/sqm)	Schedule
Mesna (ウロテムキサン®)	1500	6000	day1~4
Adriamycin (アドリアシン®)	20	60	day1~3
Ifosfamide (イホマイド®)	2500	7500	day1~3
Dacarbazine (ダカルバジン®)	300	900	day1~3

表2 化学療法時における有害事象

	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース
Mesna(ウロテムキサン®)(%)	100	94	94	94	94
Adriamycin(アドリアシン®)(%)	100	100	100	85	85
Ifosfamide(イホマイド®)(%)	100	91	91	72	68
Dacarbazine(ダカルバジン®)(%)	100	75	75	60	56
G-CSF製剤(グラン®)150µg投与期間(日)	4	5	6	5	6
抗生剤(ファーストシン®)投与期間(日)	5	5	0	0	4
白血球減少	Gr3	Gr2	Gr2	Gr3	Gr3
好中球減少	Gr3	Gr2	Gr2	Gr3	Gr3
血色素減少	Gr0	Gr0	Gr2	Gr2	Gr2
血小板減少	Gr0	Gr0	Gr3	Gr2	Gr2
ALT,AST上昇	Gr0	Gr0	Gr1	Gr1	Gr1
血清クレアチニン上昇	Gr0	Gr0	Gr0	Gr0	Gr0
蛋白尿	Gr0	Gr0	Gr0	Gr0	Gr0
発熱性好中球減少症	Gr3	Gr3	Gr0	Gr0	Gr3
悪心嘔吐・食欲低下	Gr1	Gr1	Gr1	Gr2	Gr2
脱毛	Gr2	Gr2	Gr2	Gr2	Gr2

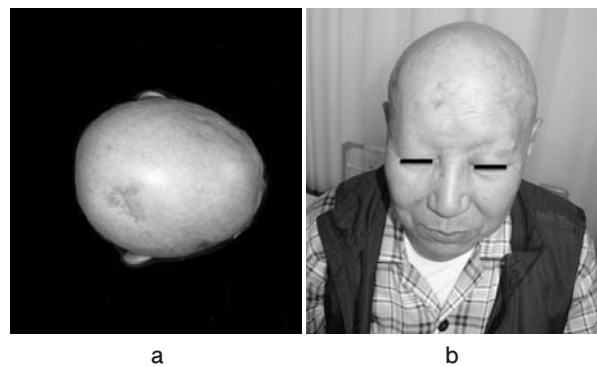


図4 化学療法後臨床写真 (a: 頭頂部, b: 正面)
 5コース終了時、潰瘍・結節は縮小傾向。

適宜減量することとした(表1)。抗腫瘍効果はNEW Guideline to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors (RESISTガイドライン)¹⁾、有害事象についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTVAEv4.0)²⁾の判定基準に従った。

2013年10月10日からMAID療法を開始した。1コース目day10より4日間、白血球 $1660/\mu\text{l}$ 、好中球 $1000/\mu\text{l}$ 未満とgrade3の白血球・好中球減少を認めためG-CSF(グラン® $150\mu\text{g}$)投与を行った。また同日より38度を超える発熱を認めため、各種検査を施行したが明らかな感染源は無く、発熱性好中球減少症としてセフォゾプラン塩酸塩(ファーストシン®)点滴を5日間行った。他の有害事象としてはgrade1の脱毛、嘔気や食欲低下を認めた。2013年11月13日より2コース目を施行したが1コース目で骨髄抑制を認めため、Mesnaを94%、Ifosfamideを91%、Dacarbazineを75%に減量した。grade2の白血球・好中球の減少を認めday10よりG-CSF(グラン® $150\mu\text{g}$)を5日間投与した。grade3の発熱性好中球減少に対してセフォゾプラン塩酸塩(ファーストシン®)点滴を5日間施行した。

3コース目以降も白血球・好中球の減少を毎コースに認め、全コースにおいてG-CSF(グラン® $150\mu\text{g}$)を必要とした。2013年12月11日より3コース目、2014年1月20日より4コース目を施行したがともに38度を超える発熱は認めなかった。また3コース目以降、血色素・血小板の減少を認めたが輸血は必要としなかった(表2)。

2014年2月26日より5コース目を施行し、5コース終了時の頭頂部腫瘍は $3.0\times 3.0\text{cm}$ であったため、腫瘍縮小率は50%でありPR (partial response)と判断した(図4a, b)。

考 察

血管肉腫は皮膚悪性腫瘍において1~2%の頻度で見られる稀な疾患であり、日本皮膚外科学会「ASグループスタディー」の集計結果では、5年生存率が9%と極めて予後不良な疾患である³⁾。リンパ節、肺、肝臓、脾臓に転移しやすく、特に肺転移は胸腔内の出血を伴い致死的である⁴⁾。治療としては外科的切除・放射線治療・化学療法・免疫学的治

療があるが、血管肉腫は進行が早く高率に局所再発と転移を生じ、現在に至っても根治的な治療法は確立されておらず、進行度に応じて各種治療法を組み合わせ用いている⁵⁾。固形がんの治療の原則は早期発見して十分に切除することであるが、血管肉腫に対しては外科治療の意義や方法は確立されていない。根治手術の方法のコンセンサスが得られていないことが治療成績低迷の一因であると考えられる。転移が明らかでない段階であれば、原発巣を可及的広範囲に切除することが望ましい⁶⁾。その一方で血管肉腫の病変は、境界不明瞭なことが多く、衛生病巣を多発性に認め、発生が多中心性であると考えられる。

化学療法に関しては、血管肉腫は抗腫瘍薬による薬剤感受性の高い腫瘍であるが、遠隔転移症例の予後は悪い。経過中に局所再発、リンパ節転移、遠隔転移と症状が進行し、その都度対症的な治療が選択されるため、個々の症例で多種類の治療が行われる傾向にある。最近になり転移病変にタキサン系薬剤が奏効したとする報告が散見されるようになった。1991年のFataら⁷⁾による頭部血管肉腫に対してPaclitaxelを 175 または $250\text{mg}/\text{m}^2$ 月1回投与、また $90\text{mg}/\text{m}^2$ 週1回投与を行った9例の報告があり、本邦でもDocetaxelまたはPaclitaxelを使用した報告例が散見される⁸⁻¹⁰⁾。これらのタキサン系薬剤はすでに卵巣癌、乳癌、肺非小細胞癌に対して効果が確立され日本でも保険適応となっている。

多剤併用療法ではMAID療法が進行期血管肉腫に対し施行されている。1989年Elisら¹¹⁾が根治的手術不能及び転移性の肉腫に対するMAID療法の報告の中で血管肉腫が4例含まれており50%の奏効率であり、またAntmanら¹²⁾の報告においても血管肉腫が12例あり奏効率は33%となっている。

本邦では黒岡ら¹³⁾や山崎ら¹⁴⁾は重要臓器に腫瘍が

表3 本邦におけるMAID療法症例一覧

症例	年齢/性別	原発部位	前治療	MAID回数	効果	後治療	予後	文献番号
1.	15/M	頭部	なし	5	PR	放射線	11ヶ月後死亡	16
2.	62/F	頭部	なし	7	PR	手術・放射線	72ヶ月後死亡	16
3.	52/F	左上肢	手術・rIL-2	4	PR	Paclitaxel	11ヶ月後死亡	16
4.	58/M	頭部	不明	不明	不明	不明	35ヶ月後死亡	20
5.	60/M	頭部	なし	6	PR	なし	不明	15
自験例	67/M	頭部	なし	5	PR	Docetaxel Paclitaxel	加療中	—

隣接・浸潤し完全切除が困難な例に対しては、化学療法を第一選択とし全身状態が良好な（PSが0または1）場合に限りMAID療法を第一選択としている。しかし、血管肉腫は70歳を超える高齢者に好発し、様々な合併症を認めるケースが多く、施行できる症例は限られる。本邦では調べた限り、施行例は自験例を含め6例であった（表3）。6例の平均年齢は52.3歳（15-67）、部位は頭部が4例、頸部が1例、上肢が1例であった。MAID療法は骨髄抑制等の有害事象が出現し、状態に応じて施行する回数が限られてくる。本邦では平均施行回数が5.4回であった。予後に関しては、1例が不明であり、自験例は加療を継続中（12ヵ月～）である。不明の症例を除く5例でみると、平均生存期間は28.2ヵ月であった。

自験例では頭頂部から左上眼瞼および右鼻翼にかけて広範囲に腫瘍が存在していたため、手術による完全切除は困難であり、放射線療法に関しても上眼瞼の病変には照射できず化学療法を第一選択とし、67歳と若くPSが良好で基礎疾患も無かったためMAID療法を選択した。

MAID療法はタキサン系薬剤と比較すると、より重篤で生命に危険を及ぼす有害事象をおこす可能性が高い。Elisaら¹¹⁾の報告では骨髄抑制が重篤で、105症例471コースにおいて1例の敗血症による死亡、約3%の生命を脅かす好中球減少を認め、1コース目の43%が2コース目に投与量を減少している。血小板に関しても20,000/ μ l以下で7%の症例に血小板輸血を施行している。骨髄抑制以外の有害事象は軽度としており、Ifosfamideによる出血性膀胱・尿細管アシドーシス、Adriamycinによる心毒性などを挙げている。

自験例においては、1・2・5コースで発熱性好中球減少症を認めた。いずれも明らかな感染源はなくG-CSF製剤と抗生剤で解熱している。白血球・好中球は1コース目からgrade3の減少を認めDacarbazineの投与量は2コース目に75%、4コース目で60%、5コース目で56%と減量を必要とした。また、回数を重ねるごとに血球回復にかかる期間が長くなり5コースをもって終了とした。非血液毒性については出血性膀胱・尿細管アシドーシス、Adriamycinによる心毒性はいずれも認めなかった。MAID療法とタキサン系薬剤を比較すると副作用発

現という点においてはタキサン系薬剤の方が利点が多い。しかし黒岡ら¹³⁾は血管肉腫に対して有効な治療法が少ない現状で、まずはじめにタキサン系薬剤を含め他の抗がん剤を使用し、病状の進行またPSの低下が起こって治療法の変更が必要になった時にMAID療法を行えば、より重篤で生命に危険を及ぼす有害事象が起こる可能性が高いとしている。当科においても自験例のように施行できる可能性がある症例についてはMAID療法を治療選択肢の一つとして考えた。またMAID療法の適応を考えた時、年齢・全身状態・基礎疾患の有無といった問題が挙げられる。自験例もそうであったが、本邦では黒岡ら¹³⁾や山崎ら¹⁴⁾が施行した症例の年齢はいずれも70歳未満であった。血管肉腫は高齢者に好発し、当施設でも平均年齢が76歳である。その点からみてもMAID療法の適応症例は限られてくる。MAID療法は重篤な骨髄抑制等の有害事象が生じる可能性があり適切な症例を選ぶ必要がある。

結 語

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¹⁵⁾。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が、5年生存率が20%を超えた報告は少ない¹⁶⁾。いまだに病期別に治療指針が確立されていない中、適切な症例を選ぶことでMAID療法は貴重な治療の選択肢の一つとなりうると考えられる。

論文の要旨は第164回日本皮膚科学会山口地方会（2014年6月22日 宇部市）にて報告した。

引用文献

- 1) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guideline to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 ; 92 : 205-216.
- 2) Manfred Schwab. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *Int J Oncol* 2009 ; 1-58.
- 3) 田口理史, 川崎晶子, 土田哲也, 他. 血管肉腫

- グループスタディー報告 2009年. 日本皮膚外科学会誌 2009; 14: 134-135.
- 4) 藤沢康弘, 山本明史, 岩田浩明, 野呂佐知子, 山崎直也. 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 2003; 113 (10) : 1545-1551.
 - 5) 斎田俊明. 血管肉腫. *Jpn Cancer Chemother* 2004; 31: 351-355.
 - 6) 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* 2009; 24: 385-391.
 - 7) Fata F, O'Reilly E, Iison D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86: 2034-2037.
 - 8) 渡辺 洋, 橋本 彰, 飯澤 理, 高橋和宏, 加藤泰三. Docetaxelで治療した頭部血管肉腫肺転移の2例. *Skin cancer* 2001; 16: 99-104.
 - 9) 渡辺 洋, 橋本 彰, 高橋和宏, 加藤泰三. 放射線療法, Docetaxelで治療した頭部血管肉腫肺転移の1例. *Skin cancer* 2001; 16: 237-241.
 - 10) 三笠聖美, 清水和宏, 橋本 隆, 玉田康彦, 松本義也. Paclitaxelの併用が有用と考えられた頭部血管肉腫の2例. 日皮会誌 2003; 113: 431-435.
 - 11) Elisa A, Ryan L, Aisner J, Sulkes A, Collins J, Antman KH. Response to Mesna, Doxorubicin, Ifosfamide and Dacarbazine in 108 Patients With Metastatic or Unresectable Sarcoma and No Prior Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1208-1216.
 - 12) Antman K, Crowley J, Bolcerzak SP, et al. An intergroup phase II randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-1285.
 - 13) 黒岡定浩, 山崎直也, 丸山 浩, 柴山義継, 秋山美知子, 並川健二郎. MAID療法が著効した血管肉腫の1例. 日皮会誌 2011; 121: 691-697.
 - 14) 山崎直也, 山本明史, 高橋 聡, 西澤 綾, 吉野公二, 並川健二郎. 血管肉腫に対する

Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine (MAID) 療法. 日皮会誌 2005; 115: 2299-2301.

- 15) 増澤幹雄. 悪性血管系腫瘍. 最新皮膚科学大系 2002; 13: 194-198.
- 16) 菊池英維, 都守伸一郎, 黒川基樹, 他. 皮膚脈管肉腫の9例の臨床的検討. 西日皮 2004; 66: 178-181.

MAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine) Combination Chemotherapy in a Patient with Angiosarcoma of the Skin

Yusuke KURATA, Kenya WAKAMATU,
Yoshitaka NAKAMURA, Makoto ICHIMIYA and
Masahiko MUTO

Department of Dermatology (Dermatology),
Yamaguchi University Graduate School of
Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi
755-8505, Japan

SUMMARY

We report a case of angiosarcoma treated with combination chemotherapy (MAID: mesna, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine). A 67-year-old man presented with an ulcerated, dark-red nodule and erythematous plaques on the scalp and upper left face. A skin biopsy of the lesion confirmed angiosarcoma. He was treated with MAID combination chemotherapy every 3 weeks due to unresectable tumor. After completing the fifth cycle, the lesion was decreased in size. MAID combination chemotherapy may offer a promising treatment option for angiosarcoma. Further investigations are necessary to confirm the efficacy of MAID combination chemotherapy for angiosarcoma.