

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年2月18日放送

第25回日本皮膚悪性腫瘍学会① シンポジウム1より

「血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて」

北里大学 皮膚科 診療教授
増澤 幹男

今年5月22、23日の両日、岡山で開催されました第25回日本皮膚悪性腫瘍学会において、会長の岡山大学皮膚科 岩月教授がシンポジウム「血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて」を企画されました。血管肉腫は稀な悪性腫瘍ですが、極めて予後不良の腫瘍です。皮膚、特に頭皮に発症することから、皮膚科医が治療責任を負う疾患です。致死的腫瘍であり、早期に肺、肝臓、骨に転移します。治療法には外科的療法、放射線療法、化学療法、免疫療法があり、これらを駆使して治療に当たりますが、施設により治療方針や疾患に対する対応はさまざまです。今回、川崎医科大学川崎病院皮膚科部長 荒川先生とともに、シンポジウムのため血管肉腫に見識の深い5施設にお願いして、実施されてきた治療について報告していただきました。

最初に埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科の田口先生より、日本皮膚外科学会アンケート調査結果を提示していただきました。2000年から2008年までのアンケート調査で集計された399例の解析でした。解析の結果、手術施行例は非施行例より有意に生存期間が延長していました。手術例のうち切除断端の腫瘍陰性例は陽性例より予後は良かったとのことでした。また、タキサン系抗腫瘍剤を中心とした化学療法もまた有意な平均生存期間の延長を認めており、adjuvant療法の可能性が期待できるとしています。転移例についても化学療法のclinical benefitが示されました。放射線療法については予想に反して実施例と非実施例とでは有意差がなかったとのことでした。集計解析による平均生存期間は17.8ヶ月で、5年生存率は9%と低値でした。最長生存例は手術と化学療法の併用で23.4ヶ月でした。

次に京都府立医科大学皮膚科の竹中先生からは、1988年から2008年までの21年間で経験した20例について報告がありました。そのうち9年11ヶ月の最長生存例に実施された集学的治療法について詳細な報告がありました。IL-2免疫療法と電子線療法の併用療法に効果があるようだとの見解を示されました。なお、全例の平均生存期間は21.6ヶ月で前述したアンケート調査の17.8ヶ月よりも延長していました。3年、または5年生存率についての報告はありませんでした。

3番目に岡山大学皮膚科 浅越先生から過去15年に経験した18例について報告がありました。最初の5例は手術療法主体に治療が行われましたが、手術創からの腫瘍再発や、手術が転移の誘因になったと考えられる症例を経験したとのことで、それ以後の13例は放射線療法を中心に、IL-2またはタキサン系抗腫瘍剤の併用を行いました。18例中4例が3年以上生存し、最長は8年6ヶ月でした。平均生存期間や生存率の提示はありませんでした。

4施設目として国立がんセンター中央病院皮膚科 山崎先生から最近25年間に経験した40症例以上の治療結果について報告がありました。同施設では手術療法が主体で行われていました。切除できる症例は全て切除する方針で、従来からの拡大切除術を継承しています。手術創断端部の腫瘍細胞陰性例は陽性例より生命予後は良好で、アンケート調査の報告と一致していました。放射線療法は補助療法として行い、化学療法は遠隔転移を来した症例のみを対象とし、タキサン系抗腫瘍剤かMAID療法を実施していました。全症例の3年生存率は29.3%、5年生存率は17.6%で、前述したアンケート調査の結果をやや上回っていました。

最後に北里大学からの報告内容を述べます。1987年より2008年までの21年間に当科で治療した脈管肉腫は71例で、うちフォローアップしえた症例で頭部原発例55例について検討しました(表1)。脈管肉腫としているのは当科では血管肉腫とリンパ管肉腫を分けて分類しているため、両者を総括して脈管肉腫としています。他施設が示している血管肉腫はリンパ管肉腫も含まれており、同じ意味と解釈されます。頭部原発例のみに限定したのは、頭部が最多の好発部位であり、部位を限定することで治療方針を明確にする狙いがありました。一般に血管肉腫は、従来から拡大切除や副作用の強いCYVADIC療法、不十分な放射線療法が繰り返されてきた経緯があり、予後は1年以内と改善されてきませんでした。

表1: 脈管肉腫71症例(1987-2008年) (赤字: フォロアアップ例)

| 部位 | | <IL-2/LAK> ~2000年 | <病期別治療> 2001年~ | 計 |
|--------------|-----|----------------------|-------------------|-----------------|
| 血管肉腫 59 | 頭部 | 16(16) | 33(31) | 49(47) |
| | 顔 | 1 | 1 | 2 |
| | 体幹 | 0 | 3 | 3 |
| | 四肢 | 1 | 2 | 3 |
| | 他臓器 | 0 | 2 | 2 |
| リンパ管肉腫 12 | 頭部 | 4(3) | 7(5) | 11(8) |
| | 顔 | 0 | 0 | 0 |
| | 体幹 | 0 | 0 | 0 |
| | 四肢 | 0 | 1 | 1 |
| 全例 | | 22 | 49 | 71 |
| ●頭部 | | 20(19) | 40(36) | 60(55) 84.5% |

そこで我々は 1987 年より IL-2+LAK 免疫療法を主体とする治療方針を新たに導入しました。2000 年までの 19 例を、病期を問わず免疫療法のみで治療しましたが、その結果、病型や病期を考えずに実施しても免疫療法の有効性を引き出せないことが判りました。そこで新たに病期別治療指針を立案しました(表 2)。この指針の初版は 2003 年に日本皮膚科学会誌に掲載されています。

表2: 2001年より頭部脈管肉腫病期別治療指針

| | |
|------------------------------|---|
| Stage I: 原発巣のみ。 | |
| I a: 小病変のみ…………… | rIL-2 静注+局注*+外科的切除* |
| I b: 多発または拡大病変…………… | A. rIL-2 静注+rIL-2/LAK局注+選択的動注+外科的切除* B. 電子線照射†(+全身化学療法*) |
| I c: 顔面への拡大病変…………… | 電子線照射†+全身化学療法 |
| Stage II: 原発巣+所属リンパ節転移…………… | 原発巣: 電子線照射 リンパ節転移: X線照射* +全身または選択的動注化学療法 |
| Stage III: 原発巣+遠隔病巣(転移)…………… | 原発巣: 電子線照射 遠隔転移: X線照射†+全身化学療法 ② 肺転移: 胸膜癒着または胸腔内化学療法† |

*ツベルクリン混合法も考慮。*結節・潰瘍病変のみ小範囲外科的切除。†2.5Gy/回、計70Gy以上。
 ※60Gy以上。*全身化学療法: 原則6ヶ月以上継続。①点滴静注化学療法(タキソイド系抗腫瘍剤)。
 ②内服化学療法(エトポシド+ステロイド)。*タキソイド系抗腫瘍剤胸腔内投与。
 2003年度東北大学病院皮膚科治療指針
 (白皮書誌113:1523-33, 2003)一部改訂

この指針に準拠して 2001 年以降 36 例を治療しました。頭部脈管肉腫の病期ステージを 3 期にまず分類しました。第 I 期は頭部原発巣のみ、第 II 期は原発巣に所属リンパ節転移を伴うもの、第 III 期は原発巣に遠隔転移を伴うものにしました。さらに第 I 期原発巣のみを I a: 原発巣が小病変のみの場合、I b: 病変が多発または拡大しているもの、I c: 病変の大小を問わず顔面へ拡大している場合とに亜分類しました。I a と I b は免疫療法と外科的切除の適応とし、結節型や潰瘍型の腫瘍は難治性のため積極的に小範囲に切除することにしました。顔面へと拡大した I c ですが、眼球への浸潤を早期に予防するために、積極的に電子線による放射線療法と化学療法を実施しました。第 II 期のリンパ節転移巣に対しては、さらに X 線照射を行いました。この第 II 期までは放射線療法で十分な加療を心がけ、同時に化学療法とくにタキサン系抗腫瘍剤の長期継続投与で再発予防に努め、完治を目指します。第 III 期は遠隔転移巣があるため、完治は困難と考え、QOL を保ちつつ、しかし出来るだけ腫瘍抑制の努力をします。とくに肺転移は死に直結しますので、血気胸であれば積極的に胸腔内化学療法を行いました。

それぞれの治療法には腫瘍の特性に基づいて詳細な実施条件を設定しました。外科的切除は切除自体が外傷であり、腫瘍を誘発する危険性が高いため、最小限の範囲にとどめ、誘発予防のために免疫療法の併用を行いました。進展例においては局所的な外科的切除や効果発現に時間がかかる免疫療法は行わず、代わりに、即効性の高い電子線療法を症例ごとの適正に合わせ、照射出力、照射範囲、照射量、照射深度を設定しました。照射量ですが、不十分な照射は放射線抵抗性腫瘍の再発を誘起するために、総量 70Gy 以上の大量照射としました。次に化学療法ですが、高齢者の多い血管肉腫例でも外来通院治療が可能なタキソイド系抗腫瘍剤の低用量投与を選択しました。ドセタキセル 40mg、またはパクリタキセル 80mg の weekly 療法を基本とし、再発予防に主眼をおき最低 6 ヶ月間継続しました。

治療成績ですが、生存期間をKaplan-Meier法で比較解析しました(図1)。3年生存率は2000年までの免疫療法中心の19例では16%であったのに対して、2001年以降の病期別治療指針による36例では42%と顕著に改善しました。5年生存率は低下しましたが20%を維持しました。他施設よりもよい結果が得られていると思われます。病期別に生命予後を検討すると、病初期の方が延命率は高く、病期が進めば低下することが明らかでした(図2)。このことは早期に診断・治療することがいかに重要であるかを示唆しています。主な死因は肺転移で、当科では81%に達し(図3)、これに対する対応が予後改善には重要と思われます。我々は肺転移による血気胸に対して胸腔内化学療法(表3)を積極的に実施することで生命予後改善に努めています。

図1: 頭部脈管肉腫生存曲線 (Kaplan-Meier法)

1987-2000年(14年間) 19例 平均25ヶ月(中央値17.5ヶ月)生存 0例、死亡19例
2001-2008年(8年間) 36例 平均25ヶ月(中央値18ヶ月) 生存13例、死亡23例

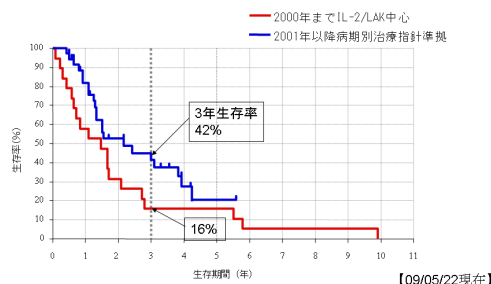


図2: 2001年以降病期別生存曲線 (Kaplan-Meier法)

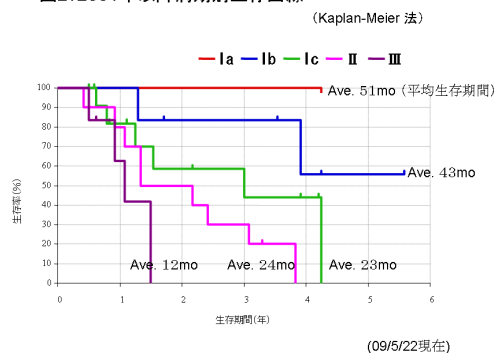


図3: 頭部脈管肉腫死亡例の総括 【09/05/22現在】

| | | 転移主臓器 | |
|----------------|------------------|---------------------------------|--|
| 1987-2000年 19例 | 死亡19例 (剖検12例) | 肺 17例 DIC 1例 脳 1例 | |
| 2001-2008年 36例 | 死亡23例 (剖検12例) | 肺 17例 肝 2例 脳 1例 他病死 3例 | |
| 55例 | 死亡42例 (剖検24例) | * 肺転移率 81% (34/42) | |

表3: 胸腔内化学療法

- 胸腔内にトロッカーを挿入し、貯留していた血性胸水を可及的に除去する。
- 前投与として塩酸ラニチジン(ザンタック®)50mgとデキサメタゾン(デカドロン®) 20mgの点滴静注、および塩酸ジフェンヒドラミン(レスタミン®)50mgを内服する。
- トロッカーよりタキソイド系抗腫瘍剤を生理食塩水200mlに溶解し注入する。
 - ドセタキセル 50mg/m²
 - パクリタキセル100mg/m²
- トロッカーをクランプし、15分ごとに体位変換を9時間繰り返す。薬液を胸腔全体に行き渡らせる。
- 36時間後にクランプを解除し、薬液を胸水とともに除去し、以後経時的にトロッカーからの排液量とその性状を観察し、かつ血漿中濃度を経時的に測定する。

(2005年、2009年 日皮会誌)

シンポジウムを総括してみますと、施設により血管肉腫の認識の違いや、治療体制の差異があり、治療ガイドライン作成のためには各施設のマンパワーの充実、化学療法の経験、放射線科との意思統一などの問題点を解決する必要があるように思われました。今後、治療内容を充実するためには拠点病院構想も視野に入れ、有識者のグループによる更なる検討が望まれます。

以上、第25回日本皮膚悪性腫瘍学会シンポジウム1「血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて」の概略をご報告させていただきました。