

# マルホ皮膚科セミナー

2024年5月13放送

「第75回 日本皮膚科学会西部支部学術大会 ②

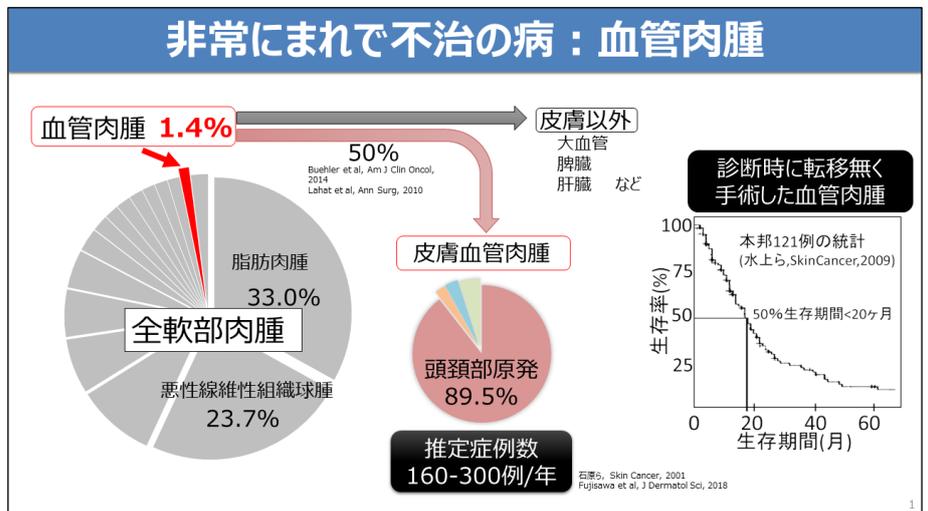
教育講演3-2 血管肉腫「治るがん」になる日は来るのか？」

愛媛大学大学院 皮膚科 教授  
藤澤 康弘

## 非常にまれで不治の病

血管肉腫は治るがんになる日は来るのかというタイトルで、お話しさせていただければと思います。

血管肉腫は非常にまれな腫瘍で、肉腫全体で見ても1-2%程度しかありません。この血管肉腫の特徴としては他の肉腫と異なり、その半分が皮膚に生じることです。世界的な血管肉腫の標準的な治療法は拡大切除に引き続き放射線治療を行うことではありますが、本邦の統計データでは遠隔転移がなく手術が出来た症例で生存期間中央値が1年半でした。これは予後不良と言われている悪性黒色腫のステージ4よりも悪いことから、血管肉腫イコールすぐに亡くなるという印象を持たれている先生も多いです。なぜ海外では手術がメインに行われているのかと言いますと、欧米では腫瘍径が小さい症例が多いことがその要因にあるのではないかと考えております。と言いますのも、腫瘍径が大きいと完全切除が難しいことは過去の報告から言われており、5cmを越える症例は5cm以下の症例と比べて有意に切除後に断端陽性となり局所再発しやすく、そして予後も悪いことが示されています。つまり、海外は本邦より腫瘍径が小さい症例が多いため、手術と



生存期間中央値が1年半でした。これは予後不良と言われている悪性黒色腫のステージ4よりも悪いことから、血管肉腫イコールすぐに亡くなるという印象を持たれている先生も多いです。なぜ海外では手術がメインに行われているのかと言いますと、欧米では腫瘍径が小さい症例が多いことがその要因にあるのではないかと考えております。と言いますのも、腫瘍径が大きいと完全切除が難しいことは過去の報告から言われており、5cmを越える症例は5cm以下の症例と比べて有意に切除後に断端陽性となり局所再発しやすく、そして予後も悪いことが示されています。つまり、海外は本邦より腫瘍径が小さい症例が多いため、手術と

放射線の組み合わせで腫瘍のコントロールがしやすい可能性があります。私の経験では腫瘍径が5cm以下の症例はほとんど診たことがありませんし、実際本邦の集計でも腫瘍径が小さい症例の割合は低いです。欧米でも本邦のように高齢で腫瘍径の大きな症例の予後は非常に不良で、そのような症例の予後は本邦の集計データとほぼ一致しますので、腫瘍径が大きい症例は手術による長期予後は期待できないことが分かります。

血管肉腫の予後が不良な理由は肺や肝臓といった遠隔臓器への転移が高頻度で生じるためです。血管肉腫に対する手術治療の問題点として、手術では完全に腫瘍を取り除くことが難しいことがまず考えられますが、そもそも血管肉腫ははじめから腫瘍細胞が全身にまき散らされているような状態である可能性があることから、手術や放射線治療といった局所治療ではそのような転移を制御出来ません。私は血管肉腫は悪性黒色腫と同じように病初期からすでに全身に腫瘍細胞が散布されている全身病と考えておりますので、手術や放射線といった局所治療では無く、全身療法である化学療法を軸に治療を考えています。2014年に発表した血管肉腫に対するタキサン系抗がん剤を用いた化学放射線治療は、治療の最初から全身治療を開始することに焦点を当てています。この治療により従来の手術と放射線による治療と比較して予後が改善する可能性を示しました。この数年で我々以外のグループからも同様の傾向が示されており、海外からも化学放射線療法の有用性が報告されています。しかし、いずれの治療報告もランダム化比較試験ではありませんので、エビデンスレベルとしては低いという弱点もあります。よって、2021年に改訂された皮膚血管肉腫診療ガイドラインにおいても、化学放射線療法は腫瘍径が大きい症例に限って検討することとなっております。皮膚血管肉腫は症例数が少ないですから、ランダム化比較試験は非常に困難とはいえ、いずれ白黒付けるためにはそのような試験が必要なのかも知れません。

この化学放射線療法ですが、実はこの治療だけをやれば良いということではなく、この治療に引き続き化学療法だけを継続すること、つまり維持化学療法が重要です。我々の検討では、化学放射線療法単独による予後は従来の手術と放射線治療と変わりませんでした。つまり、化学放射線治療による予後改善効果は維持療法あつてのことということになります。ただ、これについてもランダム化比較試験はございませんので、ガイドラインでも維持療法については弱い推奨に留まっております。また、タキサン系抗がん剤を長期に継続すると様々な有害事象が出現し、患者さんによっては治療継続が困難になります。よって、タキサン系抗がん剤以外の治療薬の開発も急務です。

## これまでの血管肉腫治療

### •手術+放射線が世界的な標準治療

- > 腫瘍が小さい低リスク症例が多い欧米での検討の結果
- > 腫瘍が大きい高リスク症例は欧米でも予後不良

### •高リスク症例に対して**タキサン系抗がん剤による化学放射線治療が奏効する可能性あり**

- タキサン系抗がん剤不応例に対するエリブリンは前向き研究で一定の効果

まだゲームチェンジャーとなる様な治療は出ていない

そこで我々は、タキサン系抗がん剤が無効となった血管肉腫に対してエリブリンが有効かどうかを検討する臨床研究を行いました。その結果、奏効率は 20%と決して高くはありませんが一定の効果を認め、全く効果が無かった症例以外では比較的長期の予後が期待できることも分かりました。しかし、このエリブリンも血球減少などの副作用が比較的強く出ますので、タキサン系抗がん剤より先に行う治療ではありません。

### 有望視される新規治療

現在、血管肉腫で有望視されている新規治療はいくつかあります。化学療法、分子標的薬、免疫療法などです。なかでも血管肉腫は脈管由来ですので VEGF と呼ばれる血管内皮増殖因子の受容体を強く発現しています。タキサン系抗がん剤は直接この経路を阻害する薬剤ではありませんが、血管新生抑制作用があるとされています。現在は特定の分子に結合してその機能を阻害する薬剤がありますので、この VEGF 経路を阻害する薬剤が血管肉腫に有効である可能性は以前から指摘されてきました。なかでも有名なのが VEGF に結合する抗体医薬で多くのがんで使われているベバシツマブです。実際、症例報告レベルでは奏効率が報告されていました。しかし最近行われたパクリタキセルとベバシツマブの併用群とパクリタキセル単剤、この 2 群に分けたランダム化比較試験で、併用群の予後がパクリタキセル単剤と比べて、全く改善しないという結果が示されました。また、VEGF などの受容体のキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害剤も VEGF 経路を阻害するため、血管肉腫に有効と期待されていますが、パゾパニブやレゴラフェニブによる第二相試験では奏効率が 10%未満とあまり良い結果が出ていません。現在、パクリタキセルが無効となった症例に対するパゾパニブの効果を検証する日本臨床腫瘍学会、JCOG による試験が行われていますのでその結果が注目されます。

血管肉腫で有望視される新規治療	
•化学療法	内服のPaclitaxel+ P-glicoprotein inhibitor
•分子標的薬	VEGF経路をターゲットとした薬剤 抗Endoglin抗体
•免疫療法	T-VEC 免疫チェックポイント阻害剤
•その他	Neoadjuvant CRT Propranolol

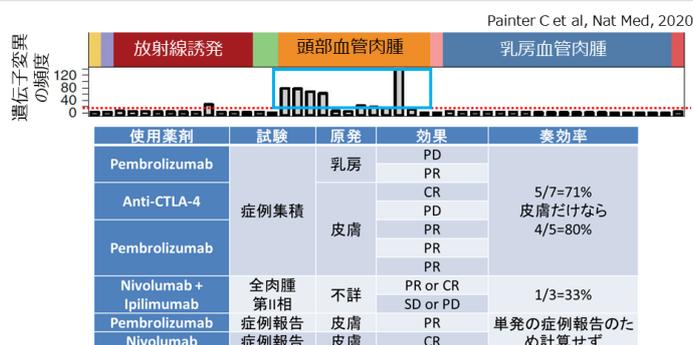
そしてもう一つ注目されているのが免疫チェックポイント阻害剤による免疫治療です。米国の臨床試験データベースで検索すると、血管肉腫に対する臨床試験で最も多いのがこの免疫チェックポイント阻害剤による試験です。なぜ血管肉腫で免疫チェックポイント阻害剤が期待されるのか、その理由ですがそれをこの後説明致します。

### 遺伝子変異の頻度との比例

免疫チェックポイント阻害剤の効果はがんそのものが持っている遺伝子変異の頻度と比例すると言われています。その理由ですが、遺伝子変異が起きるとその変異に伴っておかしなタンパク質が産生されます。そうすると、本来自分由来のタンパクなので異物では無いのですが、変異することにより異物として認識されやすくなります。遺伝子変異の頻度が高い

ほど、そのような免疫反応を起こす可能性は高まるということになります。そして、免疫チェックポイント阻害剤が初めて使われた悪性黒色腫は、多くのがんの中で最も遺伝子変異の頻度が高いがんの一つです。悪性黒色腫の次に認可された肺がんもやはり遺伝子変異の頻度が高いです。一方の肉腫は一般に遺伝子変異の頻度は低く、免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい腫瘍です。しかし血管肉腫

## 皮膚血管肉腫は遺伝子変異が多い



皮膚血管肉腫は抗PD-1抗体が有望な選択枝

のなかでも頭頸部に生じるものは紫外線による遺伝子変異が蓄積されているため、乳房や肝臓といった内部臓器に発生する血管肉腫と比べて非常に遺伝子変異の頻度が高い傾向があります。これが血管肉腫、特に頭頸部に発生する皮膚血管肉腫に免疫チェックポイント阻害剤が有効ではないかと期待される理由です。実際、症例集積研究レベルではありますが、皮膚血管肉腫に免疫チェックポイント阻害剤が奏効したとする報告が複数出てきています。また、先ほど紹介したように世界的にも免疫チェックポイント阻害剤による血管肉腫の治療がいくつも動いていますので、その結果が期待されます。

実は、遺伝子変異の頻度が高い症例はすでに免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブが使用できるようになっております。愛媛大学の症例でも、頭部の血管肉腫で遺伝子変異の頻度が高い症例にペムブロリズマブを投与したところ非常に良く効いており、しかもその効果が長続きしている症例がいらっしゃいます。悪性黒色腫でも、免疫チェックポイント阻害剤による治療で効果があつた症例の中の一部は非常に

に長期にわたり腫瘍を抑えることが出来ることは分かってきておりますので、血管肉腫でも悪性黒色腫のように腫瘍が完全に消失して、治癒したと言えるような症例が出てくる可能性は十分にあります。そのような時代が実はすぐそこまで来ているのかも知れません。

## 血管肉腫のまとめ

- 再発や転移の多い血管肉腫は**全身治療が非常に重要**  
 > **化学放射線治療( + 維持療法)は一つの選択枝**
- タキサン系抗がん剤不応例に対して**エリブリンは有効**
- VEGF経路阻害の薬剤は期待されたが、余り良い成績は出ず
- 新規治療として**免疫チェックポイント阻害剤**が注目されている  
 > **TMB-highならばPembrolizumabが使用可能**

メラノーマのような治療法の劇的進化は来るのか？

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruko\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/)