

●症 例

心腔内超音波ガイド下生検により診断し パクリタキセルが奏効した心臓血管肉腫の1例

柳瀬 恒明^a 酒井 千鶴^a 大野 康^a
丹羽 亜弓^b 舟口 祝彦^c 大倉 宏之^a

要旨：45歳女性。咳嗽・血痰・労作時呼吸困難を訴え受診，胸部造影CTで両肺多発斑状影・右房内腫瘍を認め，心腔内超音波ガイド下生検で血管肉腫と病理診断し，肺野病変は多発肺転移と臨床診断した。一次治療としてパクリタキセル（paclitaxel：PTX）による化学療法を行い，約10ヶ月の長期奏効が得られた。増悪後，二次治療でパゾパニブ（pazopanib）の投与を行ったが副作用の血小板減少症が遷延し，投与継続が困難であった。徐々に病勢が進行し，診断から約14ヶ月で死亡した。心臓血管肉腫は難治性であるが，パクリタキセルが有効であった。

キーワード：心臓血管肉腫，パクリタキセル，パゾパニブ，心腔内超音波ガイド下腫瘍生検
Cardiac angiosarcoma, Paclitaxel, Pazopanib,
Cardiac tumor biopsy using intracardiac echocardiography

緒 言

心臓血管肉腫は，稀少がんであることに加え，病変の局在から病理診断がしばしば困難であり，また進行例での化学療法の選択肢も限られている。本症例は，右房内病変に対して心腔内超音波ガイド下生検により低侵襲的に血管肉腫と診断し，パクリタキセル（paclitaxel：PTX）による化学療法が奏効し比較的長期生存が得られたため報告する。

症 例

患者：45歳，女性。
主訴：咳嗽，血痰，労作時呼吸困難。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：父 大腸癌。
生活歴：喫煙・飲酒なし。生花店店員。
現病歴：20XX年5月中旬より咳嗽・血痰が出現し，6

月に前医を受診した。胸部CTで両側中下肺野優位の多発斑状影・心嚢水貯留を認め，気管支鏡検査を2回施行したが経気管支肺生検では確定診断が得られず，気管支肺胞洗浄液でヘモジリン貪食像を認め肺胞出血を疑う所見であった。7月にステロイド療法を行ったが改善が得られず，労作時呼吸困難・軽度の呼吸不全を認めため，8月に精査目的で当院に転院した。

身体所見：体温37.6℃，血圧98/76mmHg，脈拍130回/分，呼吸数12回/分，SpO₂ 94%（経鼻酸素4L/分）。表在リンパ節腫大なし。呼吸音清，心音整・心雑音なし。下肢浮腫なし。Performance status 1。

入院時検査所見：血液検査（Table 1）ではCA125と好中球優位の白血球上昇（前医でステロイド療法後）を認めた。胸部単純X線写真では両側中下肺野優位の浸潤影・心陰影拡大を認めた（Fig. 1A）。胸部造影CTでは右房を取り囲む腫瘍・心嚢水貯留を認めた。腫瘍は不均一な造影効果を示し，内部に右冠動脈が貫通していた。両肺に多発する斑状影・小結節を認めた（Fig. 2A）。FDG-PETでは右房内腫瘍に一致してFDG集積亢進（SUVmax：9.94），両肺野の多発斑状影にも淡いFDG集積を認めた。その他に明らかなリンパ節・遠隔転移は認めなかった。12誘導心電図では洞性頻脈を認めたが，伝導障害やST変化はみられなかった。経胸壁心エコー図では右房前壁三尖弁直上に23×21mm大の円形腫瘍を認め，経食道心エコー図では右房前壁の自由壁が最大厚27mmの腫瘍性病変で占められ，上大静脈入口部の内腔狭窄を認めた。

連絡先：柳瀬 恒明

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

^a 国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学循環呼吸病態学第2内科

^b 同 岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座腫瘍病理学分野

^c 朝日大学病院呼吸器内科

(E-mail: g2001077@yahoo.co.jp)

(Received 2 Sep 2020/Accepted 16 Dec 2020)

Table 1 Blood examination on admission

Hematology		Serology	
WBC	28,540/ μ L	CRP	0.03 mg/dL
Neut	93.0%	KL-6	153 U/mL (<500 U/mL)
Lymph	4.0%	SP-D	204 ng/mL (<110 ng/mL)
Eosino	0%	BNP	105.0 pg/mL (\leq 18.4 pg/mL)
RBC	381×10^4 / μ L	ANA titer	<1:40 (<1:40)
Hb	11.1 g/dL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL (<3.5 U/mL)
Ht	33.2%	PR3-ANCA	<1.0 U/mL (<3.5 U/mL)
Plt	28.4×10^4 / μ L	Anti-GBM antibody	<2.0 U/mL (<3.0 U/mL)
Biochemistry		Tumor markers	
TP	4.9 g/dL	CEA	3.8 ng/mL (\leq 5.0 ng/mL)
Alb	3.2 g/dL	CA15-3	5.6 U/mL (\leq 25.0 U/mL)
AST	22 U/L	CA19-9	48.2 U/mL (\leq 37.0 U/mL)
ALT	27 U/L	CYFRA	1.8 ng/mL (<3.5 ng/mL)
LDH	384 U/L	CA125	216.8 U/mL (\leq 35 U/mL)
ALP	145 U/L	ProGRP	36 pg/mL (<81 pg/mL)
γ -GTP	24 U/L		
Amy	64 U/L	Coagulation	
T-bil	0.7 mg/dL	APTT	20.5 sec
Cre	0.56 mg/dL	PT-INR	0.92
BUN	23.4 mg/dL	D-dimer	3.9 μ g/mL
Na	135 mmol/L		
K	4.0 mmol/L		
Cl	101 mmol/L		
Ca	8.4 mg/dL		
CK	59 U/L		
CK-MB	<5 U/L		

Reference intervals at our hospital are shown in parentheses.

ANA: antinuclear antibody, GBM: glomerular basement membrane.

右冠動脈の近位部は全周を腫瘍性病変に取り囲まれていたが、血管内浸潤は認めなかった (Fig. 3A).

臨床経過：心嚢ドレナージを施行したが、血性心嚢水の細胞診では悪性所見は認めず、経気管支肺生検の再検を行ったが確定診断は得られなかった。心腔内超音波カテーテルを右大腿静脈より、心筋用生検鉗子を右内頸静脈より右房内に挿入し、超音波で右房内腫瘍・生検鉗子をそれぞれ確認しながら生検を行った (Fig. 3B)。病理組織所見は、小型類円形から楕円形の核を有する腫瘍細胞が増殖し (Fig. 3C, D)、免疫組織染色でCD31陽性を示した (Fig. 3E) ことから、血管肉腫と診断した。両肺野の多発斑状影は、多発肺転移と臨床診断した。

20XX年9月より血管肉腫に対する一次治療としてPTX (100mg/m²をday 1, 8, 15のweekly投与、4週ごと) を10コース投与し、右房内腫瘍および多発肺転移は縮小が得られ、約10ヶ月にわたり部分奏効を維持した (Fig. 1B, 2B)。20XX+1年6月より多発肺転移の増加・増大、心嚢水の再貯留を認めたため、7月よりパゾパニブ (pazopanib, 800mg/day内服) に変更したが、血小板減少症 [6.3×10^4 / μ L, Common Terminology Criteria for Ad-

verse Events (CTCAE) Grade 2] を認め8月に中止した。その後、多発肺転移の増悪、左胸水の増加を認め (Fig. 1C)、血小板数が回復した9月よりエリブリン (eribulin, 2mg/m²) を1コース投与したが、さらなる多発肺転移の増悪、両側胸水・心嚢水貯留がみられ (Fig. 2C)、頻回の胸腔穿刺による排液を要した。多発骨・肝転移も出現し、10月よりトラベクテジン (trabectedin, 1.25mg/m²) を1コース投与したが、10月末に呼吸・循環維持が困難となり (Fig. 1D)、診断から約14ヶ月で死亡した。

病理解剖：肉眼所見は、心・肺・胸壁・横隔膜に黒色結節が多発し、周囲組織と高度に癒着していた (Fig. 4A)。右房腫瘍は心膜・右室壁に浸潤していたが、心腔内閉塞は認めなかった (Fig. 4B)。右房腫瘍の組織所見は、核異型の強い腫瘍細胞が不整な管腔形成を伴い充実に増殖・浸潤し (Fig. 4C)、免疫組織染色で腫瘍細胞はCD31陽性であった (Fig. 4D)。右冠動脈壁や大動脈壁への浸潤はみられなかった。肺の多発結節も右房腫瘍と同様の腫瘍細胞を認め、高度の出血・壊死を伴っていた。死因は腫瘍死と考えられた。

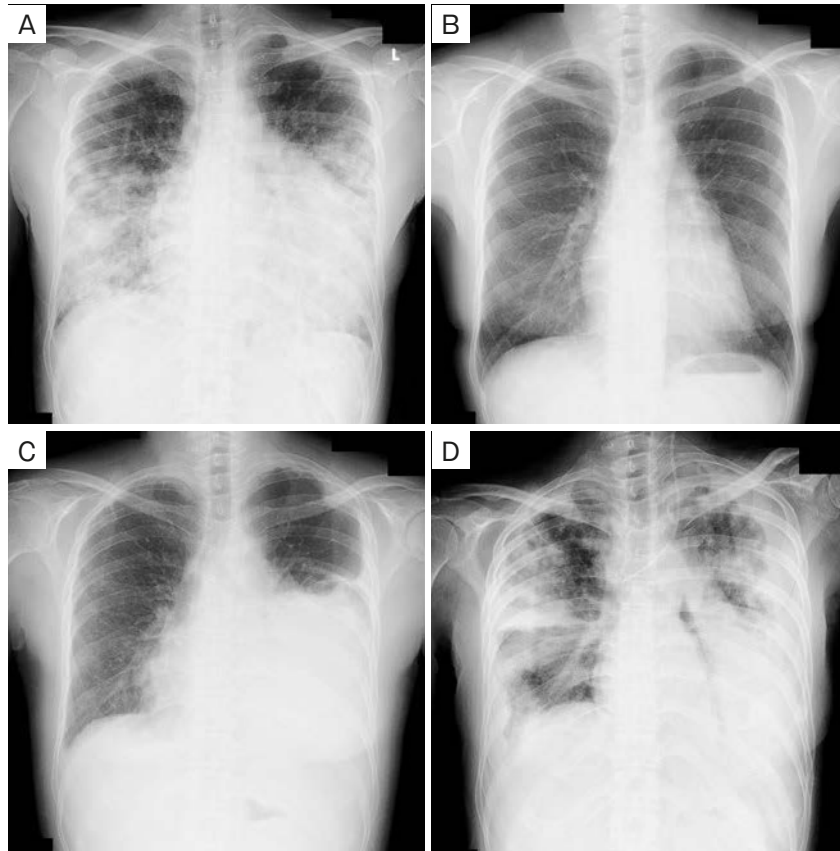


Fig. 1 Chest X-ray findings. (A) Chest X-ray on admission shows cardiomegaly and consolidation in the middle and lower lung fields. (B) Chest X-ray 10 months after the initial paclitaxel treatment shows improvement. (C) Chest X-ray 12 months after diagnosis shows cardiomegaly and left pleural effusion. (D) Chest X-ray 14 months after diagnosis shows consolidation in the lung fields and bilateral pleural effusion.

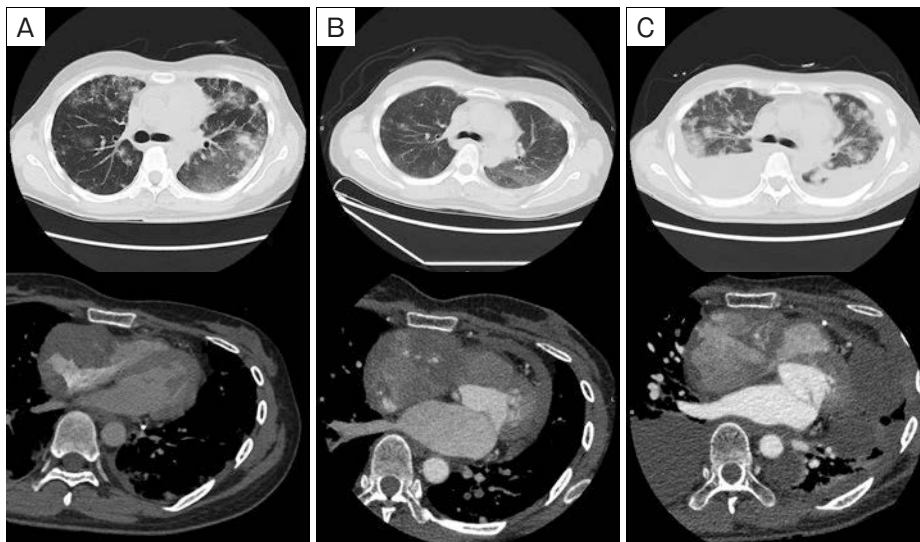


Fig. 2 Chest CT findings. (A) Contrast-enhanced chest CT on admission shows a large mass in the right atrium and patchy shadows in both lungs. (B) Chest CT 10 months after the initial paclitaxel treatment shows a reduction in volume of the right atrial mass and disappearance of pulmonary shadows. (C) Chest CT 13 months after diagnosis shows enlargement of the right atrial mass and patchy shadows, and an increase in bilateral pleural effusion and pericardial effusion.

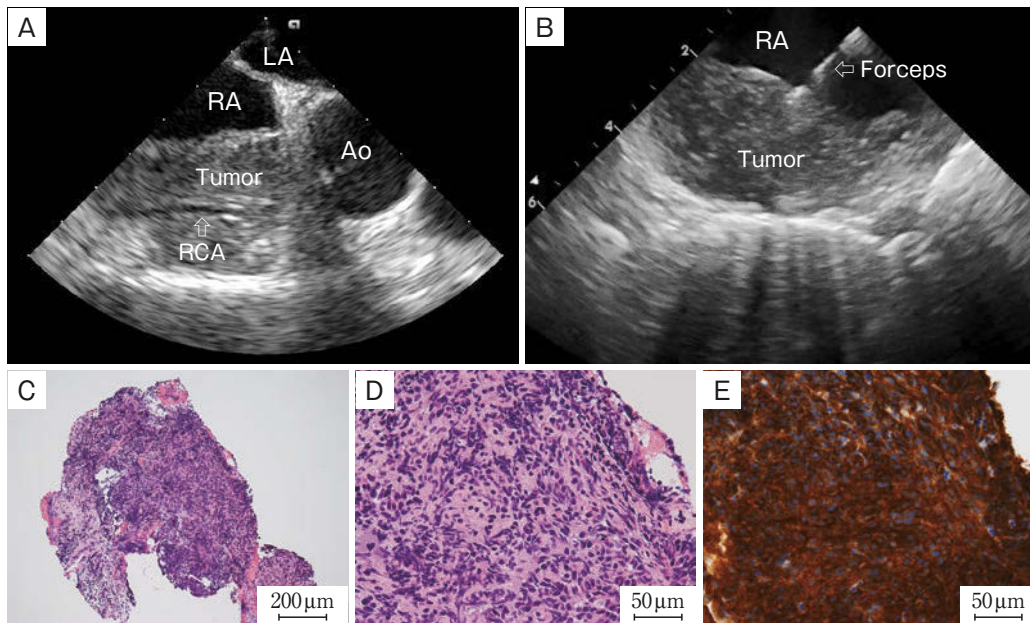


Fig. 3 Echocardiogram, echocardiography, and pathological findings. (A) Transesophageal echocardiogram shows a hypoechoic mass attached to the anterior right atrial free wall. The right coronary artery penetrates into the tumor, but there is no vascular invasion. (B) Intracardiac echocardiography shows both tumor and forceps clearly at the time of biopsy. LA: left atrium, RA: right atrium, Ao: aorta, RCA: right coronary artery. (C, D) Histological features of the cardiac tumor at cardiac biopsy. Hematoxylin-eosin staining shows solid growth of tumor cells with a high degree of nuclear atypia. (E) Immunohistochemical staining with CD31 is positive for tumor cells.

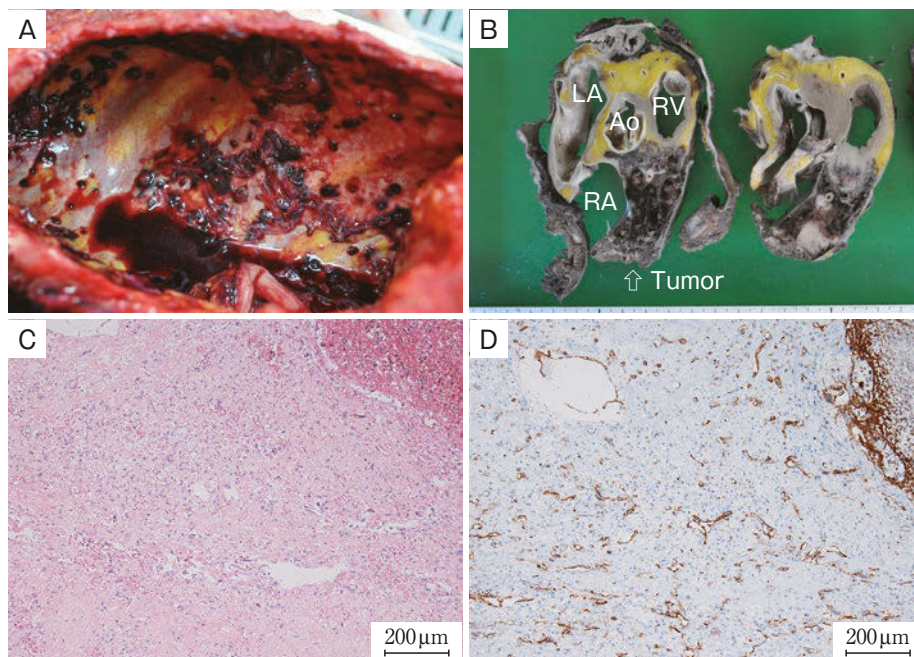


Fig. 4 Macropathological findings of chest and heart at autopsy. (A) Black nodules are scattered in the heart, lungs, the wall of the chest cavity, and diaphragm. (B) Histological features of the cardiac tumor at autopsy. The right atrial tumor has invaded the pericardium and RV, but there is no intracardiac occlusion. RV: right ventricle. (C) Hematoxylin-eosin staining shows irregular lumen formations. (D) Immunohistochemical staining with CD31 is positive for tumor cells, that reveals endothelial differentiation.

Table 2 Summary of reported unresectable cardiac angiosarcoma treated with 1st line paclitaxel

No.	Author*	Age/Sex	Location of mass	Treatment	Outcome	Best response
1	Castilla E ¹²⁾	27/M	RA, lung	not described	OS 9 months	PR
2	Ram Prabu MP ¹³⁾	48/M	RA, lung	weekly 80mg/m ² day 1, 8 3 week cycle	PFS 16 months	CR
3	Wang C ¹⁴⁾	41/F	RA, lung, bone	weekly 90mg/m ² day 1, 8, 15 4 week cycle	OS 7 months	PD
4	Suzuki T ¹⁵⁾	39/F	RA	weekly 100mg/m ² day 1, 8, 15, 22, 29, 36 7 week cycle	OS 14.3 months	PR
5	Suzuki T ¹⁵⁾	39/F	RA, lung, liver	weekly 100mg/m ²	OS 7.5 months	PR
6	Suzuki T ¹⁵⁾	38/M	RA, bone	weekly 100mg/m ²	PFS >6 months	PR
7	this case	45/F	RA, lung	weekly 100mg/m ² day 1, 8, 15 4 week cycle	PFS 10 months OS 14 months	PR

*: references.

M: male, F: female, RA: right atrium, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, PR: partial response, CR: complete response, PD: progressive disease.

考 察

心臓原発腫瘍は稀な疾患であり、発生率は剖検例の約0.3%、そのうち少なくとも10%が血管肉腫とされる¹⁾。心臓血管肉腫は、約70%が右心から生じ転移をきたしやすく²⁾、生存期間は4~9ヶ月と予後不良である³⁾。遠隔転移は肺転移が最も多く、腫瘍の新生血管が脆弱で出血するため、結節影の周囲にすりガラス影を呈し⁴⁾、また高頻度にびまん性肺泡出血をきたす⁵⁾。肺転移の確定診断には開胸肺生検を要することが多い⁶⁾。

心腔内超音波ガイド下生検は、心臓腫瘍の確定診断に有用であり、右房内血管肉腫⁷⁾や右房右室内悪性リンパ腫⁸⁾を診断した例が報告されている。心臓カテーテル法を用いた生検は外科的手技と比較して低侵襲だが、穿孔による心タンポナーデ・血管損傷・不整脈などの合併症があり、特に心房は心室より壁が薄いため注意を要する。心腔内超音波カテーテルは、経食道心エコー検査と比較して画像の解像度は劣るものの局所麻酔下での施行が可能であり、特に内頸静脈からのアプローチでは、操作スペースの確保・操作の簡便性などの点から、容易で安全性の高い方法として注目を集めている。本症例でも心臓壁・血管の損傷リスクを回避しつつ、安全・正確に右房内から腫瘍組織を採取し、早期診断に至ることが可能であった。

治療は、「頭部血管肉腫診療ガイドライン」⁹⁾では第一選択薬がタキサン系抗腫瘍薬 [PTX (2012年3月, 血管肉腫に保険適用追加) またはドセタキセル (docetaxel)], 第二選択薬がMAID療法 [メスナ (mesna), ドキソルビ

シン (doxorubicin), イホスファミド (ifosfamide), ダカルバジン (dacarbazine): 2020年11月現在, 保険適用外], またはパゾパニブとされている。Hirataらは、転移性血管肉腫に対するタキサン系抗腫瘍薬の無増悪生存期間中央値12.9ヶ月, 全生存期間中央値23.7ヶ月に対して、非タキサン系では各々4.2ヶ月, 10.4ヶ月と、タキサン系の治療効果が優れていたと報告している¹⁰⁾。また切除不能血管肉腫に対するPTXの第II相試験ではPTX 80mg/m²をday 1, 8, 15のweekly投与で4週ごとに投与し、治療効果は無増悪生存期間中央値4ヶ月, 全生存期間中央値8ヶ月であった¹¹⁾。近年の、国内外において心臓血管肉腫に対して一次治療でPTXを投与した報告例を、自験例も含めTable 2にまとめた^{12)~15)}。年齢は30~40歳代が多く、原発はすべて右房であった。PTXは7例中1例が完全奏効, 5例が部分奏効であった。本症例はPTX単独で約10ヶ月の部分奏効が得られており、薬効に加えてweekly投与によりperformance status低下や骨髄抑制をはじめとする有害事象を回避し、休薬なく投与継続できたことが長期奏効に寄与した可能性があると考えられた。

二次治療で使用したパゾパニブは血管内皮増殖因子などのマルチチロシンキナーゼ阻害薬であり、血管新生を阻害するなどして抗腫瘍効果を発揮する。パゾパニブの副作用は肝機能障害や高血圧が主体だが、出血や血小板減少症などをきたすこともあり注意を要する。また腫瘍が高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-High: MSI-High) を有すれば、二次治療以降で免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブ (pembrolizumab: ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗

体)の投与が考慮されるが、本症例では認められなかった。MSI-Highは消化器癌、婦人科癌で比較的発現頻度が高いが、Lathamらの軟部肉腫785例における検討では5.7%であったと報告されている¹⁶⁾。

今後は次世代シーケンシングを用いた包括的ゲノムプロファイリングにより、稀少がん・難治がんに対する新たな治療を提供できる可能性が期待されており、わが国では2019年6月よりOncoGuide™ NCCオンコパネルシステムおよびFoundationOne® CDxがんゲノムプロファイルが、標準治療がない固形がん患者、または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者に対して保険適用となっている。肉腫における遺伝子変異は比較的容易に検出される¹⁷⁾が、臨床的に意義のある薬剤標的となりうるかどうかは今後の研究が待たれる。

血管肉腫のなかでも心臓血管肉腫は稀であり、腫瘍が局限した症例では外科治療や放射線治療が施行されることもあるが、多くは手術不能例であり、治療法が確立されているとは言い難い。そのなかで一次治療としてのPTXは比較的有効性が高く、現状では最も試みられるべき治療法と考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Dennig K, et al. An angiosarcoma in the left atrium. *N Engl J Med* 2000; 342: 443-4.
- 2) Janigan DT, et al. Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. *Cancer* 1986; 57: 852-9.
- 3) 猪村 帝, 他. 多発腫瘍塞栓を呈した右心房原発血管肉腫の一例. *癌の臨* 2004; 50: 747-52.
- 4) Seo JB, et al. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 403-17.
- 5) 尾下豪人, 他. びまん性肺胞出血をきたした血管肉腫肺転移の1例. *日呼吸会誌* 2018; 7: 301-5.
- 6) Bocklage T, et al. Extracutaneous angiosarcomas metastatic to the lungs: clinical and pathologic features of twenty-one cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 1216-25.
- 7) 森田吉恵, 他. 心臓手術後17年経過して肺転移による症状を契機に発症した心臓血管肉腫の1例. *日呼吸会誌* 2015; 4: 439-43.
- 8) Higo T, et al. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. *Circ J* 2009; 73: 381-3.
- 9) 頭部血管肉腫診療ガイドライン作成委員会. 頭部血管肉腫診療ガイドライン. 2015; 1871-88.
- 10) Hirata T, et al. Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 539-45.
- 11) Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269-74.
- 12) Castilla E, et al. Transient response of cardiac angiosarcoma to paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 699-700.
- 13) Ram Prabu MP, et al. Primary cardiac angiosarcoma with good response to Paclitaxel. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1778-9.
- 14) Wang C, et al. Comprehensive treatment of unresectable cardiac angiosarcoma: a case report and review of literature. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 859-63.
- 15) Suzuki T, et al. Dramatic recovery from cardiovascular collapse: paclitaxel as an urgent treatment for primary cardiac angiosarcoma. *Intern Med* 2021; 60: 67-71.
- 16) Latham A, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 286-95.
- 17) Cote GM, et al. Next-generation sequencing for patients with sarcoma: a single center experience. *Oncologist* 2018; 23: 234-42.

Abstract**A case of cardiac angiosarcoma diagnosed by cardiac biopsy using intracardiac echocardiography that reacted well to paclitaxel**

Komei Yanase^a, Chizuru Sakai^a, Yasushi Ohno^a, Ayumi Niwa^b,
Norihiko Funaguchi^c and Hiroyuki Okura^a

^aDepartment of Cardiology and Respiratory Medicine, Gifu University,
Tokai National Higher Education and Research System

^bDepartment of Tumor Pathology, Gifu University Graduate School of Medicine,
Tokai National Higher Education and Research System

^cDepartment of Respiratory Medicine, Asahi University Hospital

A 45-year-old woman complained of cough, bloody sputum, and exertional dyspnea. Contrast-enhanced computed tomography showed patchy pulmonary infiltrates and a right atrial mass. She underwent cardiac catheterization and was diagnosed with angiosarcoma by cardiac biopsy of the tumor using intracardiac echocardiography. The clinical diagnosis of the lung lesions was multiple lung metastases. Treatment with first-line paclitaxel and second-line pazopanib for angiosarcoma was performed. Paclitaxel was especially effective, and a partial response was confirmed 10 months after chemotherapy. However, pazopanib was difficult to continue due to prolonged thrombocytopenia as an adverse event. She survived about 14 months from diagnosis, it was comparable to the median overall survival for unresectable cardiac angiosarcoma.