

●症 例

悪性胸膜中皮腫との鑑別を要した胸膜原発血管肉腫の1例

後藤由比古^{a,c} 今井 美友^{a,c} 小佐井幸代^a
 坂上 拓郎^c 森 毅^b 彌永 和宏^a

要旨：症例は69歳男性。左側胸部痛を主訴に近医を受診した。CTで左胸膜下に多発腫瘤影を認め、精査加療目的に当院へ紹介となった。病変は左胸腔内に限られ、悪性胸膜中皮腫などが疑われた。病理学的確定診断目的に胸腔鏡下に生検を行い、血管肉腫の診断に至った。胸膜原発の血管肉腫は稀であり、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：血管肉腫, 胸膜, 悪性胸膜中皮腫, パクリタキセル, ペムブロリズマブ

Angiosarcoma, Pleura, Malignant pleural mesothelioma, Paclitaxel, Pembrolizumab

緒 言

血管肉腫は血管内皮細胞由来の稀な悪性腫瘍であり、以前は悪性血管内皮腫とも呼ばれていた¹⁾²⁾。高齢者の頭部皮膚に好発することで知られ、皮膚および軟部組織、心・肝・脾臓を原発とすることが多い³⁾。胸膜に発生する血管肉腫は原発性、転移性を問わずきわめて稀とされている。今回、我々は左側胸部痛を主訴として来院し、左胸膜腫瘍より胸腔鏡下生検を施行し、病理組織学的検査で胸膜原発血管肉腫と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：左側胸部痛。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：過去喫煙（30本/日×40年）。

職業歴：水道配管工（アスベスト曝露の可能性あり）。

既往歴：高血圧症，逆流性食道炎，慢性副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎。

現病歴：20XX年7月頃より左側胸部から背部の疼痛を自覚し、近医を受診した。CTで左胸膜下に多発腫瘤影を認め、8月3日精査加療目的に当院へ紹介となった。

初診時現症：身長166cm，体重70.2kg，体温36.9℃，脈拍85回/分・整，血圧149/92mmHg，SpO₂97%，表在リンパ節は触知せず，呼吸音清，心雑音聴取せず。末梢に浮腫なし。

初診時検査所見（Table 1）：血液，生化学，凝固系に特別な異常は認めず，腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

画像所見：単純X線写真では，左中，下肺野外側に，胸膜肥厚と左側胸部から突出する腫瘤影を認める（Fig. 1）。単純CTでは，左中，下葉主体に広範で不整な胸膜肥厚と左上葉に多発する腫瘤影を認める。アスベスト胸膜斑なし（Fig. 2）。PET-CTでは，大動脈弓部から左肺門部，下行大動脈背側，舌区外側の胸壁，左上区前壁に多発するFDGの強い結節状の異常集積（SUVmax 11.3）を認める。びまん性の胸膜肥厚にSUVmax 2.5前後の異常集積を認める。その他の領域に遠隔転移を示唆する異常集積は認めない（Fig. 3）。

臨床経過：左側胸膜の広範な不整・肥厚と多発する胸膜下腫瘍形成を認め，悪性胸膜中皮腫を疑い，病理学的な確定診断目的で20XX年9月1日胸腔鏡下左壁側胸膜腫瘍生検を施行した。病理組織学的検査で，豊富な血液成分を混じた大型異型細胞の充実性の増殖を認めた。腫瘍細胞間にも赤血球を散在性に認めた。腫瘍細胞は泡沫状の細胞質を有し，核異型は高度で，細胞は多稜形から一部紡錘形だった。Hematoxylin-eosin（HE）染色像から血管肉腫が鑑別に挙がり，免疫染色を追加し，AE1/AE3，CAM5.2，CD31が陽性で，calretinin，CK5/6，D2-40，CEA，TTF-1，p40，WT1，CD34が陰性であり，血管肉腫と診断した。胸腔外に病変は存在せず，胸膜原発の血管肉腫と診断した（Fig. 4）。胸膜原発の血管肉腫は稀であり，確立した治療法はないが，頭部皮膚原発の血管

連絡先：後藤 由比古

〒861-8520 熊本県熊本市東区長嶺南2-1-1

^a熊本赤十字病院呼吸器内科

^b同 呼吸器外科

^c熊本大学大学院生命科学研究部呼吸器内科学講座
 (E-mail: dancefloor335517@gmail.com)

(Received 23 Dec 2020/Accepted 1 Mar 2021)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry	
WBC	8,310/ μ L	TP	8.1 g/dL
Ne	66.8%	Alb	4.2 g/dL
Ly	22.3%	BUN	22.2 mg/dL
Mo	6.4%	Cr	0.77 mg/dL
Eo	3.9%	T-bil	0.5 mg/dL
Ba	0.6%	AST	18 U/L
RBC	4.7×10^6 / μ L	ALT	20 U/L
Hb	14.4 g/dL	LDH	160 U/L
Ht	43.3%	ALP	203 U/L
Plt	42.4×10^4 / μ L	ChE	404 U/L
Coagulation		CPK	65 U/L
PT-INR	0.98	UA	4.9 mg/dL
APTT	24.7 sec	CRP	0.58 mg/dL
D-dimer	1 μ g/mL	BS	123 mg/dL
		Tumor markers	
		CEA	2.8 ng/mL
		SCC	1 ng/mL
		ProGRP	34.9 pg/mL
		IL-2R	420 U/mL
		β_2 Mg	1.26 mg/L



Fig. 1 Chest X-ray shows pleural thickening and a tumor shadow protruding from the chest wall in the left middle and lower lateral fields of the lung.

肉腫に対して、近年、タキサン系の化学療法や免疫チェックポイント阻害剤の有効性の報告が散見されることから、カルボプラチン (carboplatin, AUC5) + パクリタキセル (paclitaxel) 180 mg/m² + ペムプロリズマブ (pembrolizumab) 200 mg/body で治療を開始し、継続中である。左側胸部痛は速やかに軽減し、4コースで腫瘍縮小を認め、ペムプロリズマブを維持投与中である。

考 察

血管肉腫は血管内皮細胞由来の肉腫で、悪性血管内皮腫とほぼ同義語と理解されている。血管肉腫は、軟部肉

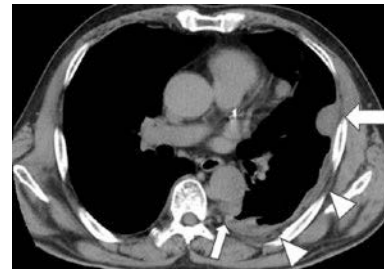


Fig. 2 Unenhanced chest computed tomography (CT) images show irregular diffuse pleural thickening (arrowheads) on the left lung and several subpleural tumor shadows on the upper lobe of the left lung (arrows).

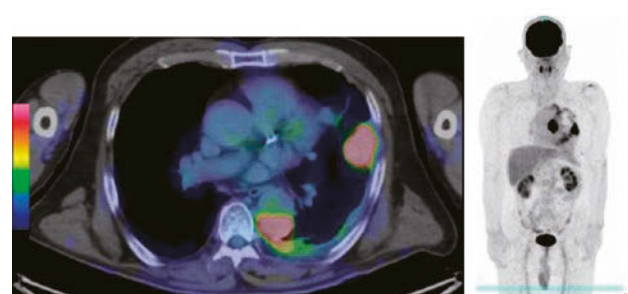


Fig. 3 Positron emission tomography computed tomography (PET-CT) images frequently show nodular abnormal accumulation of FDG on the left hilum, back of the descending aorta, forward and lateral subpleural upper lobe (SUVmax 11.3), and on the diffuse pleural thickening (SUVmax 2.5). There is no abnormal accumulation in any other region.

腫のなかでも1~2%と稀な腫瘍とされる。主に成人の頭頸部皮膚に多く、四肢軟部組織、乳房、骨、肝・脾臓などに発生することが多い。血管肉腫は一般に進行が早く、早期に肺転移など遠隔転移をきたす予後不良な疾患と言われている。

血管肉腫の病理組織学的特徴として、①血管内皮を被覆するのに要する以上に多数の異型内皮細胞の形成がみられる³⁾。そのため不規則に拡張する血管構造がみられ、出血、破壊、血栓を生じて多数の腔を形成するように内皮様の円形、多稜形、紡錘形の異型細胞の増殖を認める。②免疫組織化学染色で腫瘍が内皮細胞由来であると証明されることが必要である。大部分はサイトケラチン陰性であり、ピメンチンは部分的に強陽性、血管内皮マーカーであるCD31、CD34、第Ⅷ因子関連抗原などが陽性である。リンパ管内皮細胞マーカーのD2-40には反応しないなどの特徴がある。CD31は血管肉腫の診断に感度、特異度とも最も優れたマーカーとされるが、本症例でも陽性であり、一部の上皮マーカーも陽性 (AE1/AE3,

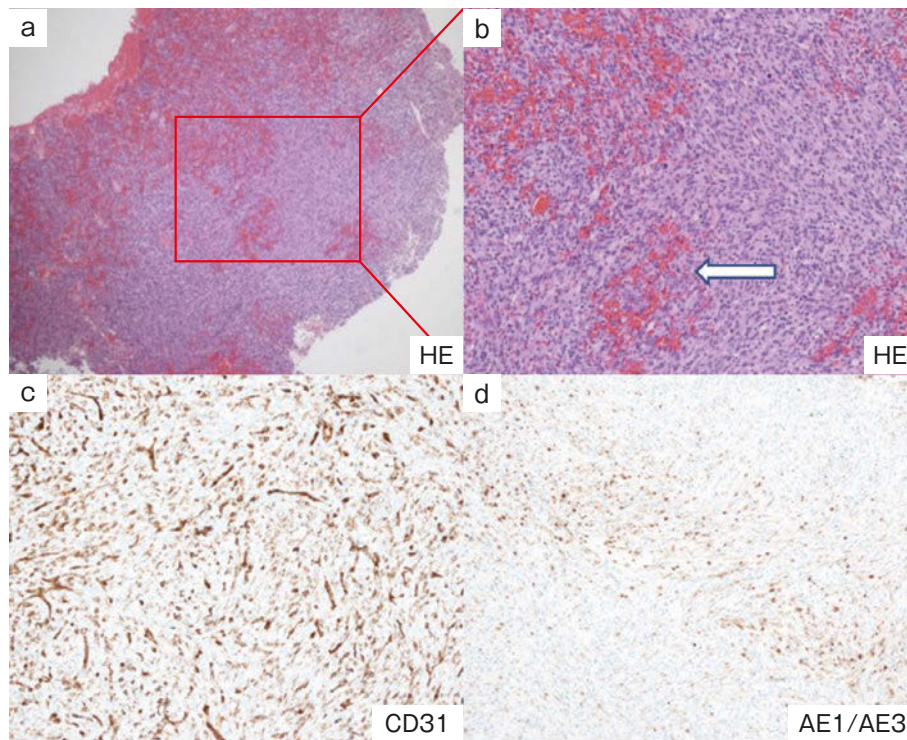


Fig. 4 Histopathological image of thoracoscopic lung biopsy demonstrating large atypical cells with solid growth mixed many blood components (arrow) [a: hematoxylin-eosin (HE), $\times 40$, b: HE, $\times 100$]. The tumor cells were positive for CD31(c: CD31, $\times 100$), AE1/AE3 (d: AE1/AE3, $\times 100$) staining.

CAM5.2) となった。中皮のマーカー (calretinin, CK5/6) やD2-40は陰性であり、形態学的所見と併せて、報告⁴⁾と一致した典型的な染色結果であった。

胸膜原発の血管肉腫の画像所見は、悪性胸膜中皮腫のそれときわめて類似しており、特異的な血清マーカーもなく、CTおよびPET-CTを含め画像診断で両者を鑑別することは困難であった⁴⁾。本症例は、画像所見および職業歴から、当初は悪性胸膜中皮腫を疑い、病理学的な確定診断を得るために、全身麻酔下の胸腔鏡下左壁側胸膜腫瘍生検を施行した。その結果、壁側胸膜から発生した血管肉腫という、稀な疾患の診断に至ることができた。原因不明の胸水や胸膜腫瘍などの診断における、直視下に病変部を確認しての腫瘍生検の重要性を、改めて再認識した症例であった。また、症状としては、本症例の主訴である胸部痛は、胸膜原発血管肉腫の約半数で認められる症状であり⁴⁾、悪性胸膜中皮腫でみられるそれよりもやや高頻度な症状かもしれない。

胸膜原発の血管肉腫はきわめて稀であり、国内外で症例報告として数十例が報告されている^{4)~10)}。胸膜原発血管肉腫のこれまでの海外の報告では、2020年のSedhaiらの有用な報告がある⁴⁾。Sedhaiらは自身の症例報告に加え、積極的な文献検索を行い46例を挙げ、そのうち詳細が把握可能な20例についてまとめ、考察している (ただ

し胸膜肺病変、胸壁原発の症例を含まず)⁴⁾。わが国では、桂らが、詳細の明らかな胸壁、胸腔原発の血管肉腫の14例を報告している⁵⁾。そのうち10例が既往歴として膿胸、胸膜炎、肺結核後遺症の既往を有していた。その他の4例はいずれも胸膜炎の既往を伴わない胸部原発症例だったが、4症例が胸壁軟部組織由来あるいは胸膜由来かは報告からは不明である。膿胸関連リンパ腫と同様に、背景に慢性膿胸、肺結核後遺症を含めた炎症性疾患の存在が発症に関与する可能性を考察している。桂らの報告以降、塵肺症に続発した症例、慢性膨張性血腫に続発した症例など、わが国で数例の血管肉腫の症例が報告されている⁶⁾⁷⁾。

血管肉腫の病因に関して、2015年のZhangらの報告によると、胸膜炎の既往を有する血管肉腫は胸壁軟部組織由来である可能性が考えられており、本症例のように胸膜炎の既往のない胸膜由来と判断できる血管肉腫はそのなかでも稀と考えられた⁸⁾。報告された胸膜原発症例は胸部放射線照射歴、喫煙歴、粉塵曝露歴、アスベスト曝露歴などを認めていた。本症例も喫煙歴があり、職業歴からアスベスト曝露の可能性は否定できない。

また、肺原発血管肉腫に関しては、わが国では11例の報告¹¹⁾がある。臨床的特徴は、初期は無症状で徐々に増大し、その後ある時期より急速に増大して咯血、胸痛な

どが出現し、腫瘍出血や局所再発、遠隔転移のため1年以内に死亡することがほとんどである¹²⁾¹³⁾。

血管肉腫の治療は、診断時に病変が限局し切除可能であれば手術が第一選択であるが、術後も再発リスクは高い。桂らの報告14例のうち、手術例の生存期間中央値 (median survival time : MST) は26ヶ月、2年生存率は62.5%に対して、非手術例ではMSTは3ヶ月、1年生存率0%と明らかな差を認めた⁵⁾。本症例でも左肺全摘術などの手術適応も検討したが、左胸壁と下行大動脈への浸潤があり、適応なしと判断した。Sedhaiらの報告では、手術を含む治療・無治療例を合わせた18症例の平均生存期間を1年未満としており⁴⁾、きわめて予後不良な疾患である。一方、頭部皮膚原発などの血管肉腫の治療では、放射線療法、手術、化学療法の集学的治療が行われてきた¹⁴⁾。一般的に血管肉腫は抗癌剤に低感受性の軟部組織肉腫とされていたが、近年、切除不能な血管肉腫に対してタキサン系抗癌剤を投与し治療効果が得られた症例が報告されている^{15)~17)}。Penelらは、切除不能血管肉腫30例に対してパクリタキセルを投与し、2ヶ月投与後の奏効率は18%、MSTは8ヶ月だったと報告している¹⁶⁾。また、ドセタキセル (docetaxel) の効果を報告した症例もある¹⁸⁾。血管肉腫の病態生理に関連して、血管新生阻害薬の効果が検証されている。パゾパニブ (pazopanib) は血管内皮増殖因子受容体 (endothelial growth factor receptor : VEGFR) 経路、血小板由来増殖因子受容体 (platelet derived growth factor receptor : PDGFR) 経路などを阻害する血管新生阻害薬である。1次治療でパクリタキセル治療抵抗性、あるいは治療不耐である頭頸部血管肉腫患者の2次治療としての有効性と安全性が検証されている¹⁹⁾。また、血管肉腫に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性が報告されており、Florouらは、頭頸部および乳腺原発血管肉腫7症例に対して免疫チェックポイント阻害剤 [ペムプロリズマブ4例、CTLA-4阻害剤2例、ペムプロリズマブ+アキシチニブ (axitinib) 1例] を投与し、12週後の評価CTで5例がpartial response、そのうち1例はcomplete responseであったと報告している²⁰⁾。奏効例においては、腫瘍および血管組織周辺へのT細胞の浸潤がみられたと考察されている。本症例は、PD-L1を測定し、tumor proportion score 1%未満だったが、パクリタキセルおよび免疫チェックポイント阻害剤を併用したレジメンにて治療を開始し、4コース投与後のCTでpartial responseを得た。治療効果を認めており、ペムプロリズマブを維持療法として継続し、経過観察中である。

胸膜原発の血管肉腫の稀な症例を報告した。画像所見はPET-CTを含めて悪性胸膜中皮腫と類似しており鑑別が不可能であった。いずれの診断にも病理学的な確定診

断が必須であり、直視下に病変部を確認しての胸腔鏡下生検が重要であることを再認識した。また、切除不能な血管肉腫に対する初回化学療法として、タキサン系抗癌剤に加え免疫チェックポイント阻害剤の併用が有効である可能性が示唆される症例を経験した。

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) 川述剛士, 他. 多発結節影を呈した肺類上皮血管内皮腫の1例—わが国の文献報告例を含めた検討—. 日呼吸会誌 2018 ; 7 : 30-4.
- 2) Stout AP. Hemangio-endothelioma: a tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. *Ann Surg* 1943; 118: 445-64.
- 3) 池田 貯, 他. 直腸に原発した類上皮血管肉腫の1例. *日消外会誌* 2005 ; 38 : 262-7.
- 4) Sedhai YR, et al. Primary pleural angiosarcoma: case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep* 2020; 8: 1-6.
- 5) 桂 浩, 他. 慢性胸膜炎に合併した血管肉腫の3例. *日呼吸会誌* 2004 ; 42 : 897-902.
- 6) Matsuda K, et al. Primary pleural angiosarcoma associated with pneumoconiosis: an autopsy case. *Pathol Int* 2015; 65: 603-7.
- 7) Miyazaki H, et al. Pleural cavity angiosarcoma arising in chronic expanding hematoma after pneumonectomy. *Hum Pathol* 2011; 42: 1576-9.
- 8) Zhang S, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the pleura: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 2153-8.
- 9) Azzakhmam M, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the pleura: an exceptional tumor location. *Pan Afr Med J* 2019; 33: 327-34.
- 10) 中西晴美, 他. 類上皮血管内皮腫との鑑別が困難であった胸膜原発血管肉腫の一例. *肺癌* 2016 ; 56 : 635.
- 11) 木下貴裕, 他. 肺原発血管肉腫の1切除例. *肺癌* 2000 ; 40 : 297-300.
- 12) 小倉芳人, 他. 肺血管肉腫の1切除例. *日呼吸会誌* 1993 ; 7 : 157-64.
- 13) 龍田真行. 肺内転移が急速に増大した肺原発悪性血管内皮腫の1手術例. *胸部外科* 1997 ; 50 : 321-4.
- 14) 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. *日皮会誌* 2015 ; 125 : 1871-88.
- 15) Fata F, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*

- 1999; 86: 2034-7.
- 16) Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269-74.
- 17) 菅野由佳理, 他. パクリタキセル少量投与で1年5カ月の生存を得た肝血管肉腫の1例. *肝臓* 2015; 56: 428-34.
- 18) 渡辺 洋, 他. Docetaxelで治療した頭部血管肉腫の2例. *Skin Cancer* 2001; 16: 99-103.
- 19) Oashi K, et al. A single-arm confirmatory trial of pazopanib in patients with paclitaxel-pretreated primary cutaneous angiosarcoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1605, JCOG-PCAS protocol). *BMC Cancer* 2020; 20: 652-7.
- 20) Florou V, et al. Correction to: angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 285-93.

Abstract

A case of primary pleural angiosarcoma that required differentiation from malignant pleural mesothelioma

Yoshihiko Goto^{a,c}, Miyuu Imai^{a,c}, Sachiyo Kosai^a,
Takuro Sakagami^c, Tuyoshi Mori^b and Kazuhiro Iyonaga^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

^bDepartment of Respiratory Surgery, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

^cDepartment of Pulmonary Medicine, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

This case concerns a 69-year-old Japanese man who was referred to our hospital for the purpose of detailed examination. He had consulted a doctor with the chief complaint of left chest pain, and multiple tumors under the left pleura had been found on computed tomography. The lesions were limited to the left thoracic cavity, and malignant pleural mesothelioma was suspected. To obtain a definitive pathological diagnosis, a thoracoscopic biopsy was performed, leading to the diagnosis of primary angiosarcoma of the pleura. We report a rare and therefore valuable case of primary angiosarcoma of the pleura.