

## 若年女性に発症したEpithelioid angiosarcomaの1例

古口 華子<sup>1)</sup>, 猪熊 大輔<sup>1)</sup>, 楠堂 晋一<sup>2)</sup>, 水戸 泰紀<sup>3)</sup>, 田中 明彦<sup>4)</sup>,  
柳内 充<sup>5)</sup>, 辻 隆裕<sup>5)</sup>, 伊丹 弘恵<sup>5)</sup>, 深澤雄一郎<sup>5)</sup>, 菊地 一博<sup>1)</sup>,  
清水 聡子<sup>1)</sup>

## 要 旨

22歳、女性。初診の約半年前から左腹部に硬結を自覚した。初診時、表面皮膚が褐色調の、軽度の圧痛を伴う1.0 cm大の皮下結節を認めた。合併症として、初診の半年前より多発肺嚢胞で気胸を繰り返し、肺縫縮術を受けていた。また、左上肢の脱力感としびれの精査で、画像上多発性脳実質性病変が指摘され、入院中であった。

臨床的にAngioleiomyomaやDermatofibromaなどの良性腫瘍を鑑別に挙げ、全摘生検を行った。病理で真皮から皮下にかけて、異型な類上皮細胞がシート状に増殖し、血管を取り巻くように配列していた。免疫組織学的にCD31、CD34などの血管内皮細胞のマーカーが陽性で、かつCytokeratinも陽性であり、Epithelioid angiosarcomaと診断した。皮膚生検を契機に初診半年前に施行された肺縫縮術の際の組織が再検討され、肺病変もEpithelioid angiosarcomaに矛盾しない所見であった。脳病変についてもEpithelioid angiosarcomaの転移が示唆された。皮膚生検を機に多発他臓器転移病変を診断しえたまれなEpithelioid angiosarcomaの症例であり、皮下結節に対する積極的な生検が必要であることを改めて再認識した。

キーワード：Epithelioid angiosarcoma、Cytokeratin

## はじめに

Epithelioid angiosarcomaは上皮様内皮細胞で構成されるAngiosarcomaのvariantであり、本例でこれまでに9例しか報告のない、まれな腫瘍である。今回、われわれは若年女性に発症したEpithelioid angiosarcomaの一例を経験した。本邦のEpithelioid angiosarcomaの症例のまとめとともに報告する。

## 症 例

患 者：22歳、女性

初 診：2012年2月3日

現病歴：初診の約半年前より左腹部の皮下結節を自覚した。徐々に拡大したため、当科受診となった。

既往歴：初診の半年前から多発肺嚢胞で気胸を繰り返し、両側とも胸腔鏡下肺縫縮術を施行されている。咯血のため初診前日に右気管支動脈閉塞術が行われた。また、脳にはMRI上、多発性硬化症が疑われる病変を認め、ステロイド治療目的に当院神経内科入院中であつたが、ステロイドパルス施行後も、病変の縮小はみられなかった。

家族歴：特記事項なし。

現 症：左腹部に径1.0cm大の硬い皮下結節を触

1) 市立札幌病院 皮膚科

2) 同 呼吸器内科

3) 同 神経内科

4) 同 呼吸器外科

5) 同 病理診断科



図1 初診時臨床像。10mm大の表面が暗赤色調を呈する皮下結節を認める。点線の部位に硬結を触知する。

知する（図1）。側方に軽度の圧痛を伴う。表面皮膚は中央部が暗赤色調を呈し、下床との可動性は不良であった。臨床的にAngioleiomyomaやDermatofibromaなどの良性皮下腫瘍を鑑別に挙げた。

臨床検査所見：血算；WBC10000/mm<sup>3</sup>（neu71.8%、lym23.0%、mono3.2%、eos1.5%、baso0.5%）、RBC446×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、Hb13.5g/dl、Ht40.0%、Plt26.5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>。生化学；肝腎電解質異常なし。補体正常範囲内。抗核抗体80倍陽性。抗好中球細胞質抗体陰性。尿蛋白、尿潜血陰性。画像検査：胸腹部骨盤CT；両側肺野に、最大径3.5cm大の壁が肥厚した嚢胞が多発している。左第10肋骨周囲に骨破壊を伴う4.9×1.7cm大の軟部組織腫瘍を認める。左腹部皮下結節との連続性はみられなかった。

脳MRI；脳実質にT2強調像でリング状に高信号を呈する病変が多発している。

皮膚病理組織学的所見：真皮から皮下脂肪織にかけて境界不明瞭な充実性結節性病変を認める（図2a）。結節内は、核が大小不同で、核小体が明瞭な紡錘形の腫瘍細胞や、類円形の核と好酸性の胞体を有した類上皮細胞様の腫瘍細胞が増殖し、核分裂像も目立つ。それらの腫瘍細胞自体が内腔に赤血球を容れ血管様構造を形成し、さらにその血管腔を取り囲むように配列する（図2b）。また、赤血球の血管外漏出が多くみられる。腫瘍細胞は免疫染色では、腫瘍細胞はAE1/AE3（図2c）、CD31、CD34（図2d）、D2-40、EGFRに陽性、

Vimentin、desmin、S-100、MART-1、CD68には陰性であった。

肺病理組織学的所見：線維性の壁肥厚と、Ⅱ型肺胞上皮細胞様細胞の過形成を認めた。皮膚病理組織を元に、初診の約半年前に施行された肺縫縮術の際の検体を免疫組織学的に再検討したところ、一見、Ⅱ型肺胞上皮細胞様の細胞はAE1/AE3、CD34、EGFRに陽性を示し、皮膚生検で認められた腫瘍細胞と同様の所見が得られた。

治療および経過：上記所見から腹部皮膚、左季肋部軟部組織、多発肺、脳病変を有する原発不明のEpithelioid angiosarcomaと診断した。当院呼吸器内科へ転科し、全脳照射（37.5Gy/10fr）とドセタキセル単剤の化学療法（112.5mg/body）を行った。2コースが終了した現時点ではStable Diseaseであり、左季肋部軟部組織、肺、脳病変全てにおいて縮小傾向は認めていない。

## 考 察

Angiosarcomaは血管もしくはリンパ管由来の、皮膚軟部組織肉腫の約5%を占めるまれな悪性腫瘍であり<sup>1)</sup>、組織学的に1層ないし多層の未熟な異型内皮細胞が不規則に吻合し、管腔を形成しながら増殖している像がみられる。Epithelioid angiosarcomaは異型の強い上皮様内皮細胞が充実性ないし胞巣状に集簇し、しばしば細胞質内に原始管腔に似た空胞を有する腫瘍細胞を見出すAngiosarcomaのvariantで、組織学的に呼称される病名である<sup>2)</sup>。免疫染色ではAngiosarcomaと同様にCD31、CD34、Fli-1、vWFなどの間葉系マーカーに陽性であるが、上皮系のマーカーであるcytokeratinに50%くらいの症例で陽性になり、この点はAngiosarcomaと異なる<sup>3)</sup>。

Morganらは、皮膚が原発と考えられたAngiosarcoma 47例のうち、組織学的に上記のEpithelioid angiosarcomaの所見が得られた症例が約12%を占めたと報告している<sup>4)</sup>。Epithelioid angiosarcomaはきわめて稀な腫瘍であることからいまだ不明な点が多く、好発年齢や好発部位に関してはAngiosarcomaと同様に高齢者の頭皮に好発するという報告もあれば、Angiosarcomaと異なり、若年から中年の男性の四肢に好発するとの記載もみられ、様々である。



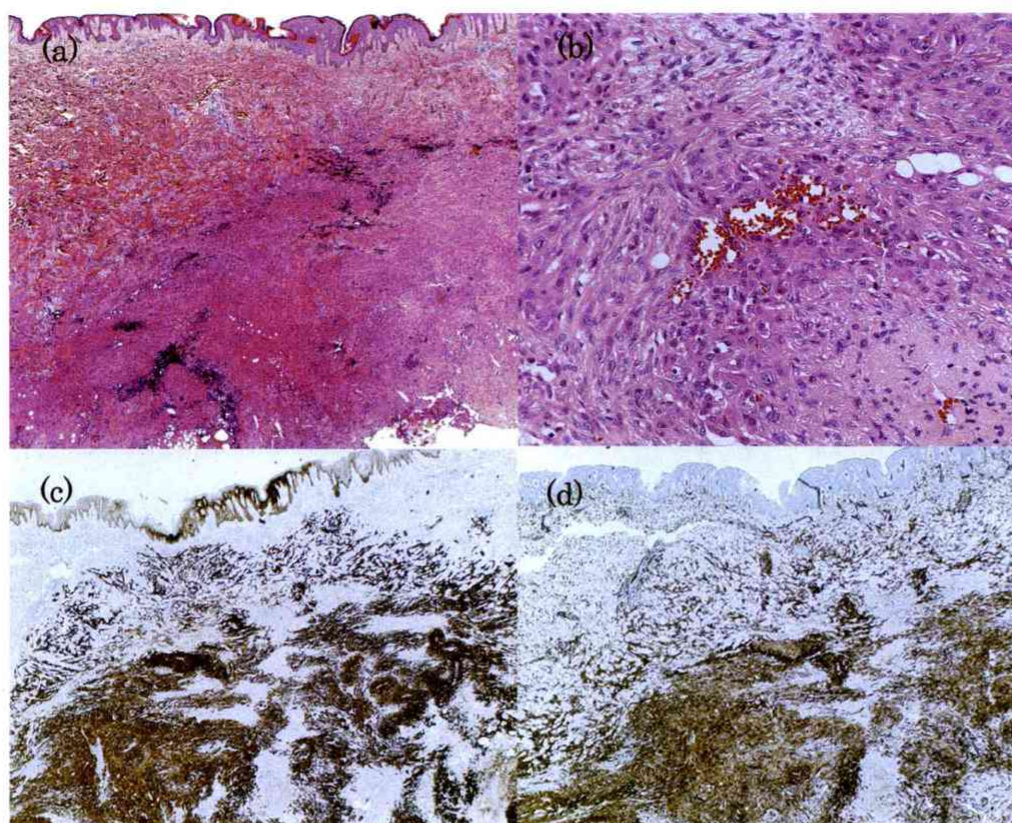


図2 病理組織像

(a) ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色20倍。真皮から皮下組織にかけて境界不明瞭な好酸性に染まる腫瘍を認める。(b) 同200倍。異型の強い類上皮細胞や紡錘形の細胞が、血管様構造をとり配列している。赤血球の血管外漏出も目立つ。腫瘍細胞は (c) AE1/AE3、(d) CD34に陽性である。

予後については、Suchakらによると、Epithelioid angiosarcomaの患者11例中6例が3年以内に多臓器転移により死亡したとある<sup>5)</sup>。Angiosarcomaでは5年生存率が約15%以下とされている<sup>6)</sup>が、Epithelioid angiosarcomaがAngiosarcomaと同程度に予後不良であるかどうかは更なる症例の蓄積が必要である。

治療はAngiosarcomaにおいてもランダム化された試験はなく、病期によって手術、放射線療法、単剤もしくは多剤の化学療法が選択される<sup>1)</sup>。本症例のように転移のあるAngiosarcomaではアントラサイクリン系、イホスファミド、タキサン系が主として使用されるが、最近10年間はタキサン系の報告が多い。本症例で投与されたDocetaxelについては、NaganoらがAngiosarcomaに対して行った9例中2例で完全寛解、4例で部分寛解となり、無進行生存率の中央値は9.5カ月であったと報告している<sup>7)</sup>。いずれにおいても、毒性と

低い奏効率からアントラサイクリン系もしくはタキサン系の単剤での治療が推奨されている<sup>1)</sup>。また最近では腫瘍本体が血管内皮細胞由来であることから抗血管新生薬（抗VEGF抗体：bevacizumab、sorafenib、axitinib）による治療が試されている<sup>8, 9)</sup>。bevacizumabでは無治療患者と再発患者を合わせた26例中3例で部分寛解、sorafenibでは23例（うち18例で他の化学療法が無効）中、完全寛解と部分寛解が2例ずつみられ、一定の奏効率を得られているが、本症例のように咯血の既往のある患者については禁忌となる。

今回われわれは、Epithelioid angiosarcomaの本邦報告例9例と自験例についてその特徴をまとめた<sup>10-18)</sup>（表）。初診時の平均受診年齢は52.8歳、部位は通常のAngiosarcomaと異なり、軟部組織が3例と最も多く、最大径の平均は5.6cmであった。治療は手術や放射線治療、化学療法が症例に

表 本邦のEpithelioid angiosarcoma報告例のまとめ

年齢/性別	推定初発部位	最大径(cm)	治療	Cytokeratin	CD31	CD34	FactorⅧ	転帰
35女 <sup>10</sup>	頬部皮膚	2.0	広範囲切除+左頸部リンパ節郭清術	-	-	-	-	原病死(15年後)。15年間の無病期間を経て多発転移。
35男 <sup>11</sup>	肺	1.0		+				原病死(2か月後)。肺多発転移、胸膜転移。
53女 <sup>12</sup>	肩甲帯部軟部組織		放射線治療	+		+		記載なし。
55男 <sup>13</sup>	直腸	4.3	手術			+	+	無病生存(4か月)。
71男 <sup>14</sup>	肩甲骨部軟部組織	7.0	放射線治療			+	+	原病死(35日)。初診時点で下顎骨部軟部組織、肺副腎、脳幹、十二指腸、縦隔リンパ節転移あり。
81男 <sup>15</sup>	胸壁部軟部組織	15.0	手術+化学療法(CBDCA+THP)	±	+	+		原病死(40日)。初発部位に各種治療無効。
43男 <sup>16</sup>	肺	8.0	手術	-	+	+	+	無病生存(15か月)。
70男 <sup>17</sup>	膵臓	5.0	手術	+	+		+	原病死疑い(2か月)。空腸多発潰瘍による腹膜炎を合併。
33男 <sup>18</sup>	前縦隔	11.4	手術+化学療法(DXR+IFM)		+	+	+	担癌生存(3か月)。化学療法するも、Progressive disease。
22女(自験例)	不明	4.5	化学療法(DTX)+全脳照射	+	+	+		担癌生存(6か月)。Stable disease。

応じて選択されていた。免疫組織学的に腫瘍細胞はCD34、Vimentinが調べられた全例に陽性で、desmin、S-100が染色された全例に陰性であった。Cytokeratinは3例に陽性、2例に陰性で、Cytokeratinの種類によって陽性、陰性が分かれる症例が1例あった。FactorⅧは陽性が5例、陰性が1例と陽性率が高かった。転帰については1年以内に9例中4例が死亡しており、再発なく経過したのはわずか2例であった。

本症例は22歳と本邦報告例の中で最も若年であり、表皮が褐色調を呈する1.0cm大の皮下結節が主訴であった。軽度の圧痛を伴い、臨床的にはAngioleiomyomaやDermatofibromaなどの良性腫瘍が考えられ、Angiosarcomaは鑑別に挙げられなかった。上記の病理所見と免疫組織学的にCytokeratinとCD31、CD34などの血管内皮細胞のマーカーが陽性であることから、Epithelioid angiosarcomaと診断した。皮膚生検を契機に初診半年前に施行された肺の病理組織が再検討され、肺病変もEpithelioid angiosarcomaに矛盾しない所見であった。更に、脳病変についても年齢、症状、複数の新規病変の出現から多発性硬化症が最も疑われたが、ステロイド治療に反応せず、Epithelioid angiosarcomaの転移が示唆された。原発については不明である。多発肺嚢胞のために気胸が生じた時期と左腹部の皮下結節を自覚した時期が同時期とのことであったが、左腹部皮下結

節より大きい左季肋部軟部組織病変は、さらに以前に出現していた可能性もある。

皮膚生検を機に多発他臓器転移病変を診断しえた、若年女性に発症したまれなEpithelioid angiosarcomaの1例を経験した。臨床的にはAngioleiomyomaなどの良性腫瘍が疑われ、改めて皮下結節に対する積極的な生検が肝要であると考えた。

## 参考文献

- 1) Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al: Angiosarcoma. Lancet Oncol 2010; 11: 983-91.
- 2) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会: 血管肉腫, 整形外科・病理悪性軟部腫瘍取扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 2002, 141-4.
- 3) Calonje E.: Epithelioid angiosarcoma. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, Rook's Textbook of Dermatology, 8th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2010; 56: 40-41.
- 4) Morgan MB, Swann M, Somach S, et al: Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 867-74.
- 5) Suchak R, Thway K, Zelger B, et al:



- Primary cutaneous epithelioid angiosarcoma: a clinicopathologic study of 13 cases of a rare neoplasm occurring outside the setting of conventional angiosarcomas and with predilection for the limbs. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 60-9.
- 6) North PE, Kincannon J.: Angiosarcoma. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, *Dermatology*, 2nd ed. New York: Mosby ; 2008 ; 1788-90.
  - 7) Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al: Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. *Cancer*. 2007 ; 110 : 648-51.
  - 8) Agulnik M, Okuno M, Von Mehren M, et al. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 15s, abstr 10522.
  - 9) Penel N, Ray-Coquard I, Cioffi E, et al. A stratified phase II trial investigating sorafenib in patients with metastatic or locally advanced angiosarcoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 15s, abstr 10026.
  - 10) 佐々木了、吉田哲憲、杉原平樹、他：長期間の経過後、骨転移を来した症例－Epithelioid angiosarcoma－. *Skin Cancer* 1992 ; 7 : 110-3.
  - 11) 米原修治、井内康輝：HIV抗体陽性患者に発生したEpithelioid angiosarcomaの1例. *病院病理* 1994 ; 12 : 11.
  - 12) 美崎朋子、佐野倫生、神谷光太郎、他：肩甲帯部巨大軟部腫瘍の1例. *東海骨軟部腫瘍* 2004 ; 16 : 13-14.
  - 13) 池田貯、唐原和秀、佐藤大亮、他：直腸に原発した類上皮血管肉腫の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2005 ; 38 : 262-267.
  - 14) 川崎建治、辺夏蓮、佐藤栄需、他：肩甲骨に初発徴候が現れた類上皮血管肉腫の口腔内発生症例報告と文献レビュー. *Fukushima J Med Sci* 2005 ; 51 : 77-85.
  - 15) 白方秀二、伊藤和弘、多田浩之、他：Chronic expanding hematomaに合併した極めて稀な胸壁由来の類上皮型血管肉腫の1例. *京都医学会雑誌* 2008 ; 55 : 127-134.
  - 16) Kuroda N, Hamaguchi N, Inoue K, et al. Application of immunocytochemistry to the diagnosis of primary epithelioid angiosarcoma of the lung. *Med Mol Morphol* 2009 ; 42 : 250-3.
  - 17) Hanai J, Kimura K, Li T, et al. A case of malignant vascular tumor originating from pancreas -epithelioid angiosarcoma- *Arch Histopathol D D* 2010 ; 17 : 40-3.
  - 18) Tane S, Tanaka Y, Tauchi S, et al. Radically resected epithelioid angiosarcoma that originated in mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 59 : 503-6.

## Epithelioid Angiosarcoma in a Young Woman

Hanako Koguchi<sup>1)</sup>, Daisuke Inokuma<sup>1)</sup>, Shinichi Kusudo<sup>2)</sup>, Yasunori Mito<sup>3)</sup>,  
Akihiko Tanaka<sup>4)</sup>, Mitsuru Yanagiuchi<sup>5)</sup>, Takahiro Tsuji<sup>5)</sup>, Hiroe Itami<sup>5)</sup>,  
Yuichiro Fukazawa<sup>5)</sup>, Kazuhiro Kikuchi<sup>1)</sup>, Satoko Shimizu<sup>1)</sup>

1) *Department of Dermatology, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Respiratory Medicine, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Neurology, Sapporo City General Hospital*

4) *Department of Respiratory Surgery, Sapporo City General Hospital*

5) *Department of Surgical Pathology, Sapporo City General Hospital*

### Summary

A 22-year-old woman presented with a 6-month history of induration on the abdomen. A slightly tender, 10-mm-diameter subcutaneous nodule with brownish-red skin surface was seen on the left side of the abdomen. Several times in the previous 6 months, the patient had undergone partial lung resection for repeated pneumothorax due to multiple lung cysts. She felt numbness and weakness in the left upper extremities, and MRI scans led to the suspicion that these were induced by multiple cerebral parenchymal lesions.

We performed an excisional biopsy to differentiate the subcutaneous nodule from dermatofibroma, angioleiomyoma and other benign skin tumors. Histopathological examination of hematoxylin and eosin-stained specimens revealed sheets of atypical epithelioid cells in the dermis and subcutis, and partially formed vascular channels. Under immunohistochemical staining, the tumor cells were positive for vascular markers including CD31 and CD34, and for cytokeratin. Based on these clinical and histopathological features, we made the diagnosis of epithelioid angiosarcoma. This finding led us to reconsider the pathology of the previously resected lung tissue, which was finally diagnosed as metastasized epithelioid angiosarcoma. Multiple cerebral lesions were also suggested to be metastasized epithelioid angiosarcoma. The correct diagnosis of multicentric epithelioid angiosarcoma in this case was achieved by skin biopsy. This reminds us of the significance of confirmatory skin biopsies of seemingly benign subcutaneous nodules.

Keywords : epithelioid angiosarcoma, cytokeratin