

## 症例報告

### 当院で加療した乳房血管肉腫の二例 ～症例を通じて最適な治療を考える～

渡邊 聖瑠\*<sup>1,2</sup>, 森田 翠<sup>2</sup>, 在田 貴裕<sup>3</sup>, 浅井 純<sup>3</sup>,  
松井 知世<sup>2</sup>, 北野 早映<sup>2</sup>, 渡邊 陽<sup>2</sup>,  
加藤 千翔<sup>2</sup>, 阪口 晃一<sup>2</sup>, 直居 靖人<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 済生会滋賀県病院 乳腺外科

<sup>2</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

<sup>3</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

### Two Cases of Breast Angiosarcoma Treated at Our Hospital

Seiru Watanabe<sup>1,2</sup>, Midori Morita<sup>2</sup>, Takahiro Arita<sup>3</sup>, Jun Asai<sup>3</sup>,  
Chise Matsui<sup>2</sup>, Sae Kitano<sup>2</sup>, Akira Watanabe<sup>2</sup>,  
Chikage Kato<sup>2</sup>, Koichi Sakaguchi<sup>2</sup> and Yasuto Naoi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Breast Surgery, Saiseikai Shigaken Hospital

<sup>2</sup>Department of Endocrine and Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

<sup>3</sup>Department of Dermatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

### 抄 録

乳房血管肉腫は全乳房腫瘍の中で1%以下と非常に稀な疾患であり未だ有効な治療法が確立されていない。乳房血管肉腫に対し外科的治療と薬物療法のそれぞれ異なるアプローチで治療導入した症例を経験したため報告する。症例1は66歳女性、右乳癌に対し乳房部分切除術を行い、術後放射線治療を行った。術後14年目に右乳房に血管肉腫を発症、植皮を併用した広範乳房切除を行い、今後は術後補助療法として化学療法を予定している。症例2は67歳女性、異時性両側乳癌に対し両側ともに乳房部分切除術を行い、術後に放射線療法を施行した。右乳癌術後11年目に右乳房に血管肉腫を発症し、外科的切除も検討されたが両側乳癌術後再発の可能性も視野にパクリタキセル治療を開始した。遠隔転移の出現により薬剤変更を行いながら治療開始後4年経過し現在も長期治療継続中である。乳房血管肉腫は早期診断や完全切除が難しく根治が難しいことより、腫瘍径や広がりなどを総合的に判断し、外科的治療と薬物療法を組み合わせながら治療選択を行っていくことが重要と考えられた。

令和5年6月29日受付 令和5年9月29日受理

\*連絡先 渡邊聖瑠 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

seiruw@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.11.723

キーワード：乳房血管肉腫，乳癌，乳房温存術，手術療法，薬物療法。

## Abstract

Breast angiosarcoma is rare malignant tumor and an effective treatment has not yet been established. We report 2 cases of breast angiosarcoma treated with surgery and chemotherapy. In case 1, the patient developed angiosarcoma in her right breast 14 years after right breast cancer surgery and underwent extensive total mastectomy with skin graft. Postoperative adjuvant chemotherapy is planned for the future. In case 2, the patient developed angiosarcoma in her right breast 11 years after right breast cancer surgery and started chemotherapy with paclitaxel. She is still undergoing treatment 4 years later, although the drugs were changed due to the distant metastasis. Because breast angiosarcoma has a high local recurrence rate and is difficult to cure, it is important to select treatment by combining surgical and pharmacological therapy based on a comprehensive assessment of tumor size and extent.

**Key Words:** Breast angiosarcoma, Surgical resection, Chemotherapy.

## はじめに

乳房部分切除術を選択する場合，術後全乳房照射を行うことが標準である．近年，乳房部分切除後の放射線治療は乳房内再発の減少のみならず生存率向上に寄与することも明らかになり，照射のメリットは非常に大きい．また，放射線治療による有害事象の報告はあるが，重篤なもの少ない．しかし，非常に稀ではあるが放射線治療による合併症の一つに放射線誘発性乳房血管肉腫がある．乳房血管肉腫は極めて予後不良な疾患であるにも関わらず，未だ有効な治療法が確立されていない．今回我々は，乳房血管肉腫に対し外科的治療と薬物療法のそれぞれ異なる治療法を用いた二症例を経験した．それぞれの症例を通じて，乳房血管肉腫の理解を深める．

## 症 例

症例1：66歳，女性

主訴：右乳房の発赤，腫脹，疼痛

既往歴：X-14年に右乳癌に対し右乳房部分切除術（Bp）＋センチネルリンパ節生検（SN）を施行し，ホルモン療法と全乳房照射（60Gy）を行った．

家族歴：兄が膵臓癌．

現病歴：X年5月の乳癌検診では異常を認めなかったが，X年10月頃より右乳房乳輪を中心に発赤，腫脹，疼痛が出現した．針生検の結果，血管肉腫の診断となった．

臨床所見：乳房全体に広がる紫斑と乳頭に鶏卵大の黒色腫瘍，乳頭下内側に小指頭大の皮下結節を認めた．（図1a）

画像所見：乳房超音波検査（US）で黒色腫瘍は内部不均一低エコーであった．乳腺MRIでは皮膚全体に造影効果を伴う皮膚肥厚と，乳頭下に乳頭浸潤を伴う約16×12cm大の腫瘍形成を認めた．（図1b）

臨床経過：X年12月植皮を併用した広範乳房切除を行った．深部断端にわずかに腫瘍の露出を認めたが，側方断端は陰性が得られた．（図2a, 2b）今後術後補助療法としてアルブミン懸濁型パクリタキセル6サイクルを予定している．放射線治療は，初回乳癌治療時に照射され再照射となり治療効果を望める十分な線量を照射できないこと，また，外科的にはほぼ完全切除であることを踏まえ，行わない方針とした．

病理所見：異型の強い多形核を有する腫瘍細胞が管状～網目状，乳頭状に増殖し，しばしば赤血球を含む管腔形成を示す血管肉腫の像であり，

核分裂像を多数認めた。(図2c)

症例2：67歳，女性。

主訴：右乳房皮下出血

既往歴：Y - 11年に右乳癌に対し右Bp + SN,

Y - 7年に左乳癌に対し左Bp + SNを施行し，

それぞれ薬物治療に加え全乳房照射 (50Gy) を

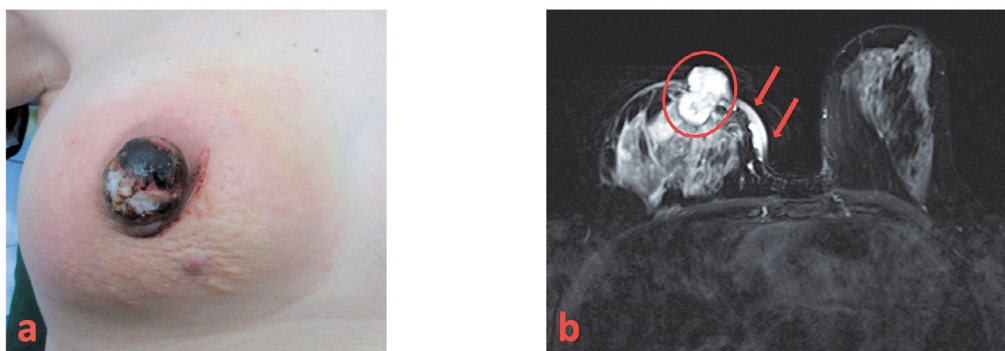


図1

- a 症例1皮膚所見：乳房全体に広がる紫斑と乳頭に鶏卵大の黒色腫瘍，乳頭下内側にも小指頭大の結節を認めた。
- b 症例1乳腺MRI検査所見：皮膚全体に造影効果を伴う皮膚肥厚と乳頭～乳頭下に腫瘤を認めた。

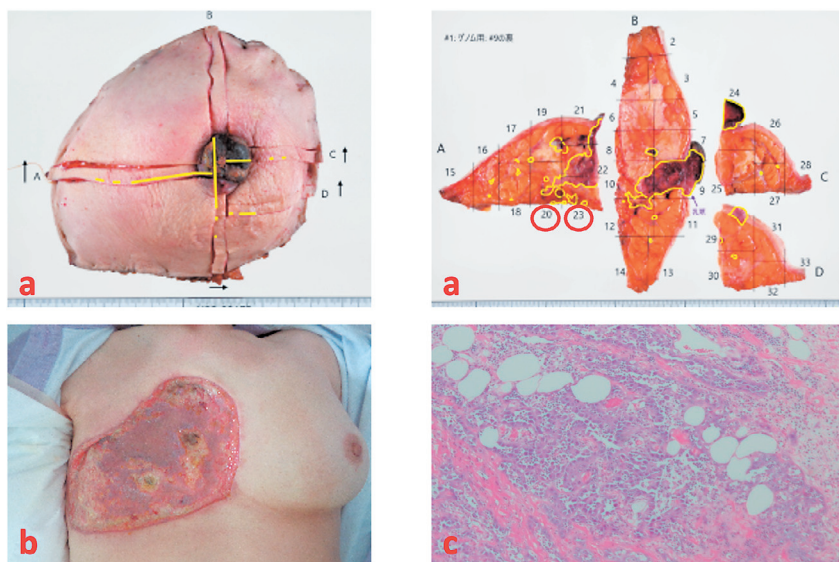


図2

- a 症例1手術標本：黄色ラインが腫瘍存在箇所ので，衛星病巣が多発している。  
# 20, 23で深部断端陽性となったが，側方断端は陰性が得られた。
- b 症例1術後創部：術後23日目，植皮生着良好であり退院となった
- c 症例1術後病理 (HE 染色, × 400)：腫瘍細胞が管状～網目状，乳頭状に増殖し，赤血球を含む管腔形成を示す血管肉腫の像を呈していた。

行った。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：Y年2月頃より右乳房皮下出血が出現。

Y年8月に乳腺MRIで右乳房に造影効果を認め  
るもUS上は造影効果に一致した所見はなく皮下  
出血のみであり、経過観察となった。Y年11月

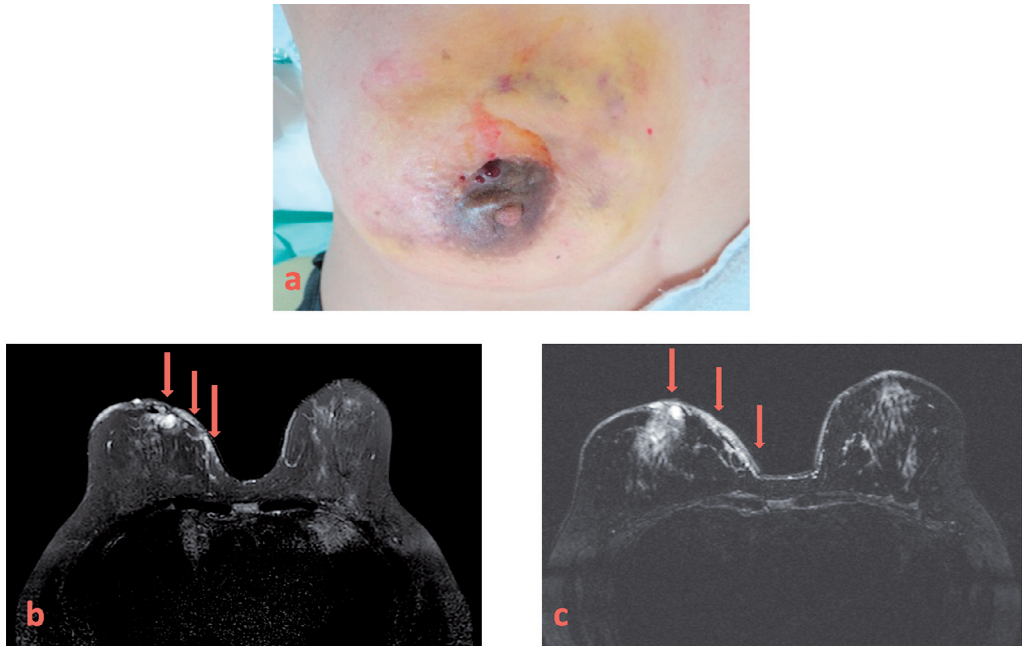


図3

- a 症例2皮膚所見：乳房全体に皮下出血斑を認め、乳輪には5mm大の出血を伴う結節を認めた。  
b 症例2乳腺MRI検査所見（Y年8月）：右乳腺内側の皮膚から皮下にかけて索状～結節状の境界不明瞭な造影効果を認めたが、放射線治療後の炎症性変化との鑑別は困難であった。  
c 症例2乳腺MRI検査所見（Y年12月）：造影効果は増大傾向であり、乳頭浸潤が疑われた。

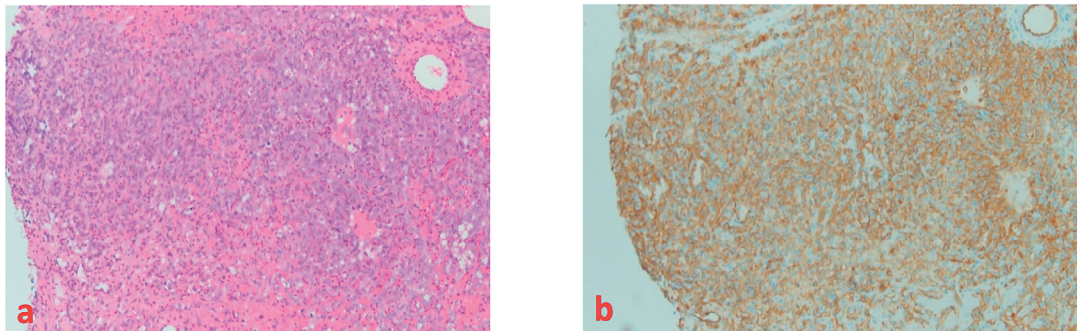


図4 症例2針生検病理

- a 血管様構造を呈する異型細胞の増殖を認めた。（HE染色，×400）  
b 免疫染色では血管内皮マーカーであるCD31が陽性であった。（CD31染色，×400）



図5 症例2現在の局所所見：遠隔転移は出現しているが，局所コントロールはできており，視診上出血所見なく，触診においても腫瘤触知は認めなかった。

には，乳輪縁の4mm大の結節から出血，USにて皮下血腫を疑う低エコー域を認めたため皮膚生検を行い，血管肉腫の診断となった。

臨床所見：乳房全体に皮下出血斑を認め，約18×16cm大の皮下硬結を触知した。乳輪には5mm大の出血を伴う結節を認めた。（図3a）

画像所見：USで右A区域に低エコー域を認めた。乳腺MRIではY年8月撮像時より右乳腺内側の皮膚から皮下にかけて索状～結節状の境界不明瞭な造影効果を認めており，Y年12月の診断確定時には増大傾向を認めていた。（図3b, c）  
生検結果：血管様構造を呈する異型細胞の増殖を認めた。免疫染色では血管内皮マーカーであるCD31・CD34・ERGが陽性，Pan-keratin（AE1/AE3，PCK26）やリンパ管内皮マーカーであるD2-40が一部陽性であった。（図4a, 4b）

臨床経過：外科的切除も検討されたが，皮膚科とも協議し，血管肉腫の再発率の高さや重複癌であることを踏まえ，再発の可能性も視野に全身治療を選択。皮膚科にてパクリタキセル治療を開始した。パクリタキセルは20コースまでは3週投与1週休薬で完遂し，以後は副作用のため1週投与1週休薬で投与継続し27コース実施した。Y+3年に傍大動脈リンパ節転移が出現しパゾパニブを開始したが，開始後一カ月で肝障害のため中止となりエリブリンへ変更した。エリブリン治療を11コース行ったが，Y+4年には縦郭リンパ節転移，副腎転移が出現し，ドセタキセルとテセロイキンへ変更，現在も治療継続

中である（図5）。

## 考 察

乳房血管肉腫は，原発性と二次性が知られている。二次性は乳癌術後などのリンパ浮腫に続発する場合や，放射線照射部位の皮膚に発生する場合があるが，両症例とも乳房温存術後の放射線治療後であり二次性と考えられた。平均生存期間は22カ月と非常に予後不良にも関わらず<sup>1)</sup>，頻度が低いため十分な検討が困難であり，有効な治療法は未だ確立されていない。

予後不良である理由として，化学療法や放射線治療の感受性が低いことが挙げられる<sup>2)</sup>。そのため，乳腺・皮膚を含む外科的広範切除が第一選択になることが多いが，病変境界が不明瞭であるため組織学的に断端陽性となることが多く，局所再発率も高い<sup>2)3)</sup>。そのため，最も重要な予後因子が腫瘍径であり，5cmを超える場合有意に予後不良とされている<sup>4)</sup>一方で，腫瘍径2cm以下では有意に予後が良好であったという報告もあり，早期切除が重要となる<sup>5)</sup>。しかし，二次性は乳腺実質ではなく乳房皮膚に生じることが多いためマンモグラフィや超音波検査といった画像所見に特徴がなく，診断に難渋し早期発見が困難であることが少なくない<sup>2)5)</sup>。今回我々が経験した両症例も，早期発見には至らず早期診断の難しさを痛感した。

血管肉腫の肉眼的特徴として，皮膚色調の赤～紫色への変化や皮膚の肥厚を認めることが多

い。しかし、二次性の場合、放射線照射範囲に一致した皮膚所見としてあらわれ、放射線照射後の皮膚の炎症性変化や繊維化との区別がつきにくく、更に乳癌の皮膚転移再発との区別も困難である<sup>6)</sup>。一般的には放射線治療による皮膚変化が36ヶ月で完成すると報告されていることから<sup>7)</sup>、乳癌術後からの皮膚症状出現期間が診断の鑑別点になると考えられる<sup>2)</sup>。また、近年の画像診断法の進歩により、血管肉腫はMRIにおいてT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、Dynamic studyで早期から濃染され晚期相まで造影が遷延するという特徴が報告され、画像による早期診断の期待が高まっている<sup>5)</sup>。実際症例2の初診時には、超音波検査では明らかな病変を同定できなかったが、MRIでは皮膚～皮下にかけての造影効果を指摘されていた。放射線照射後の炎症性変化と考え、本症例では初診時に診断、治療に結び付けることはできなかったが、皮下出血や紫斑を伴う皮膚所見のみで乳房内に明らかな腫瘤を認めなく、乳癌再発に特異的でない所見の場合には、乳房血管肉腫を念頭においてMRIを考慮し、造影効果を認める際は生検を行うべきである。その結果、可及的早急に確定診断が可能となり腫瘍径が小さいうちに根治切除を行える可能性が高まると考えられた。

手術治療においては切除断端の状況も予後改善に重要である。症例1では、広範切除後に植皮を併用することで側方断端の陰性を得ることができた。腫瘍径が大きい場合でも積極的に植皮術を併用しながら広範切除を行い完全切除を目指すことが長期奏効につながると考えられた。しかしながら、乳房血管肉腫は断端陰性であった場合も高率に局所再発が起こる。その原因として、病変境界が不明瞭であることに加え、衛星病巣が多発する傾向があり、潜在的に広範囲に腫瘍が存在していることが考えられる<sup>8)</sup>。そのため、根治を目指すためには術後化学療法を併用し再発予防を行うことが重要となる。

一方で、現在では様々な薬剤が開発されその有効性が期待されており、症例2のように手術治療を行わず化学療法で長期奏効できる可能性もある。近年、タキサン系抗癌剤の有効性を示

す報告が散見されている<sup>9)10)</sup>。補助療法として短期投与よりも長期投与した症例の予後が改善されたという報告があり<sup>11)12)</sup>、低用量の継続化学療法が局所再発や遠隔転移の予防となりうると考えられている<sup>13)</sup>。パクリタキセルは低用量の継続化学療法において忍容性が高く第一選択薬とされており<sup>13)</sup>、症例2でも長期にわたって治療効果を認めていた。しかしながら、同じくタキサン系抗癌剤であるドセタキセルは有害事象が生じやすく現在は第二選択薬となっているが、パクリタキセルと比較し10倍以上の血管新生抑制効果があるとされている<sup>13)14)</sup>。また、血管肉腫の増殖において血管新生が重要な役割を担っていることが示唆されており、*In vitro*ではVEGF経路の遮断により腫瘍の増殖抑制効果が確認できたとの報告がある<sup>11)14)</sup>。残念ながら臨床試験では抗VEGF阻害剤（ベバシズマブ）の上乗せ効果は認めなかった一方で、マルチチロシンキナーゼ阻害薬（バゾパニブ）は治療効果が期待されており、現在も臨床試験が行われているところである<sup>11)13)14)</sup>。他にも新期治療薬として、自己免疫細胞の活性化を促進することで悪性腫瘍に対する免疫療法として効果が期待されているIL-2（テセロイキン）や微小管ダイナミクス阻害剤（エリブリン）といった治療薬が保険適応となっている<sup>13)</sup>。これら治療薬の明確な有効性は不明でありタキサン不応の血管肉腫に対する第二選択としていずれを選択すべきか議論の余地があるが<sup>13)</sup>、症例が更に蓄積され今後有効なレジメンが確立されれば予後の改善が期待される。

血管肉腫は化学療法への感受性が低いために外科的治療が第一選択とされてきたが、このように近年様々な治療薬が開発され、また、手術侵襲そのものが腫瘍の拡大を誘発しうるとの報告もあり<sup>8)</sup>、血管肉腫に関して外科的治療を消極的にとらえている文献もある。Y. Fujisawaら<sup>15)</sup>は血管肉腫において化学療法が外科的治療よりも優れていると報告しているが、この研究では両群とも放射線治療が上乗せされている点に注意が必要である。特に、放射線治療後に発生した二次性乳房血管肉腫では、治療効果が望める十分な線量を照射することができないため、治

療強度が落ちることが予想される。一方で、病変が広範に及ぶ場合でも広範切除後に植皮術を併用し完全切除が得られた場合の根治例の報告も散見されている<sup>4)5)</sup>。症例1のようにたとえ腫瘍径が大きい場合でも植皮を併用することで完全切除を目指すことが可能であり、放射線治療の併用困難な血管肉腫では、完全切除を目標とした外科的切除を検討し、術後も長期間にわたる化学療法併用の併用が予後改善に寄与するのではないかと考えられた。また、様々な薬物治療が開発され、症例2のように再発後も種々の治療薬を組み合わせることで、長期生存を期待できると考えられた。

以上より、二次性乳房血管肉腫においては腫瘍径や広がりなどを総合的に判断し、植皮を併用した広範切除で完全切除を目指す外科的切除を検討しながら薬物療法も念頭におき、外科的治療と薬物療法を組み合わせた治療選択を行っていくことが重要と考えられた。

検診の普及に伴い乳癌の早期発見が可能となり、乳房温存術の機会が増えたことで今後二次性乳房血管肉腫の症例は増加すると予想される。現在JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）で多施設共同研究が実施されており、更なる症例蓄積による有効な治療法の確立が期待される。

## 結 語

未だ有効な治療法が確立されていない乳房血管肉腫に対して外科的治療と薬物療法のそれぞれ異なるアプローチを行い、治療に奏効した症例を経験した。外科的治療と薬物療法を併用する治療選択を行うことが重要と考えられた。

各症例とも今回の医学雑誌への症例報告の投稿、掲載に関して説明を行い、承諾を得た。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Chen TK, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. *Cancer*, 46: 368-371, 1980.
- 2) 高田晃次, 宮下晶恵, 川尻成美, 若狭研一. 乳房温存照射による放射線誘発性血管肉腫の2例. *日臨外会誌*, 81: 36-40, 2020.
- 3) 高浪英樹, 島田和生, 木村英世, 石川幹真, 下釜達朗. 原発性乳房血管肉腫の1例. *日臨外会誌*, 81: 1958-1963, 2020.
- 4) 上田さつき, 玉木康博, 沖代格次, 岡部聡寛, 野口眞三郎. 乳腺血管肉腫の2例. *日臨外会誌*, 69: 302-307, 2008.
- 5) 金泉博文, 濱田未佳, 新崎亘他, 安積達也, 橋本幸彦, 菰池佳史. 乳房部分切除後の放射線照射野に発症した血管肉腫の2例. *日臨外会誌*, 78: 926-930, 2017.
- 6) 高松友里, 伊藤充矢, 金敬徳, 藤原みわ, 梶原友紀子, 谷口恒平, 大谷彰一郎, 市村浩一. 乳房温存術後の温存乳房に発生した乳腺血管肉腫の1例. *乳癌の臨床*, 33: 265-272, 2018.
- 7) 安岡利恵, 埴岡啓介, 満尾学. 乳癌に対する乳房温存術および放射線治療後に発症した乳腺血管肉腫の1例. *日臨外会誌*, 75(11): 2976-2981, 2014.
- 8) 増澤幹男, 増澤真美子, 勝岡憲生, 西山茂夫. 北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析. *皮膚病診療*, 32: 476-482, 2010.
- 9) Mano MS, Fraser G, Kerr J, Gray M, Evan V, Kazmi A, Canney P. Radiation-induced angiosarcoma of the breast shows major response to docetaxel after failure of anthracycline-based chemotherapy. *THE BREAST*, 15: 117-118, 2006.
- 10) Nakamura R, Nagashima T, Sakakibara M, Nakano S, Tanabe N, Fujimoto H, Arai M, Kadowaki M, Oide T, Tanizawa T, Miyazaki M. Angiosarcoma arising in the breast following breast-conserving surgery with radiation for breast carcinoma. *Breast Cancer*, 14: 245-249, 2007.
- 11) 山本圭子, 八田尚人, 石井貴之, 平野貴士, 藤本晃英, 森田礼時, 竹原和彦. 金沢大学皮膚科における頭部血管肉腫12例の臨床的検討 ドセタキセル術後補助療法の有用性. *Skin Cancer*, 22: 44-48, 2007.
- 12) 藤澤康弘, 浅越健治, 増澤真実子, 大塚篤司, 内博史, 松下茂人, 秦洋郎, 早川和重, 古賀弘志, 菅谷誠. 皮膚悪性腫瘍診察ガイドライン第3版 皮膚血管肉腫診察ガイドライン2021. *日皮会誌*, 131: 245-

- 277, 2021.
- 13) Grant DS, Williams TL, Zahaczewsky M, Dicker A P. Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere). *Int J Cancer*, 104: 121-129, 2003.
- 14) Attia S, Sankhala KK, Riedel RF, Robinson SI, Conry RM, Boland PM, Barve MA, Karen F, Ben KS, Delia A, Adams BJ, Shazer RL, Theuer CP, Maki RG. A phase 1B/phase 2A study of TRC105 (Endoglin antibody) in combination with pazopanib (pts) with advanced soft tissuesarcoma (STS). *Jclin Oncol*, 34: 11016, 2016.
- 15) Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, Miyagawa T, Nakamura Y, Fujimoto M. Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: a multicentre, retrospective study. *British Journal of Dermatology*, 171: 1493-1500, 2014.