

急激な経過をたどった腎原発血管肉腫の1例

中保 良太¹, 清水 洋祐¹, 山口 立樹¹
 請田 翔子¹, 宇都宮紀明¹, 浅井 沙月²
 石原 美佐², 橋本 公夫², 金丸 聡淳¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²神戸市立西神戸医療センター病理診断科

A CASE OF PRIMARY RENAL ANGIOSARCOMA
 WITH A RAPIDLY WORSENING COURSE

Ryota NAKAYASU¹, Yousuke SHIMIZU¹, Ritsuki YAMAGUCHI¹,
 Shoko UKETA¹, Noriaki UTSUNOMIYA¹, Satsuki ASAI²,
 Misa ISHIHARA², Kimio HASHIMOTO² and Sojun KANAMARU¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

A 69-year-old man presented with left flank pain and underwent a computed tomographic scan, which revealed a large left renal mass of 16×9×5 cm. A left nephrectomy was performed. Pathological analysis revealed that the tumor was consistent with angiosarcoma of the left kidney with a negative surgical margin. He received combination therapy with radiation therapy and four courses of chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide. However, he died 10 months after surgery because of pleural dissemination and peritoneal dissemination. Primary renal angiosarcoma is an extremely rare and highly aggressive tumor with a dismal survival rate, and a satisfactory surgical margin is necessary for its successful treatment. If primary renal angiosarcoma is suspected, biopsy may be considered before surgery. Primary renal angiosarcoma treatment with combination therapy of surgery, radiotherapy, and chemotherapy by a specialist multidisciplinary team with experience and expertise in sarcoma is preferable. Development of therapy for angiosarcoma is awaited.

(Hinyokika Kijo 67 : 413-417, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_9_413)

Key words : Angiosarcoma, Kidney

緒 言

血管肉腫は軟部肉腫のうち2%以下と稀な腫瘍であるが¹⁾, 腎原発血管肉腫は血管肉腫の中でも1%以下ときわめて稀な疾患である²⁾. そのため診断方法や治療方針は確立されていない. 多くは外科的切除と術後の放射線治療や化学療法が施行されているが, 予後はきわめて不良である^{1,3)}. 今回われわれは腎原発血管肉腫に対して完全切除した後, 放射線治療と化学療法による集学的治療を行ったが10カ月で急激な経過をたどった1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 69歳, 男性
 主 訴 : 左側腹部痛
 既往歴 : 虫垂粘液嚢胞腺癌, 左珊瑚状結石
 家族歴 : 特記事項なし
 現病歴 : 2012年12月に虫垂粘液嚢胞腺癌 (病理診断 : mucinous cystadenoma, pT3N0, RM0) に対して

当院で腹腔鏡下回盲部切除術を施行された. 再発なく経過し, 2016年5月に施行された腹部CTでは異常を認めなかった. 2017年7月に左側腹部痛が出現し, 同年8月に原因検索のために施行された腹部CTで左腎周囲に最大径16cmの巨大腫瘍性病変を指摘され, 精査加療目的に当科へ紹介となった.

身体所見 : 腹部に明らかな圧痛は認めなかった. また, 腫瘍は触知できなかった.

血液生化学 : WBC 10,200/ μ l, Hb 11 g/dl, Plt 15万/ μ l, CRP 2.2 mg/dl, TP 7.1 mg/dl, Alb 3.5 g/dl, ALP 290 U/l, LDH 218 U/l, Cr 1.15 mg/dl

腫瘍マーカー : CEA 1.4 ng/ml (基準値 : 0.0~5.0 ng/ml), CA19-9 43.4 U/ml (基準値 : 0.0~37 U/ml), sIL-2R 638 U/ml (基準値 : 121~613 U/ml)

尿検査 : 赤血球 10~29/HPF, 白血球 多数/HPF

腹部造影CT : 左腎周囲に比較的境界明瞭で低吸収な最大径16cmの巨大腫瘍性病変を認めた. 病変は造影効果を伴う隔壁と内部に粘液または壊死と思われる像を認め, 一部に脂肪成分を含んでいた (Fig. 1A, B).

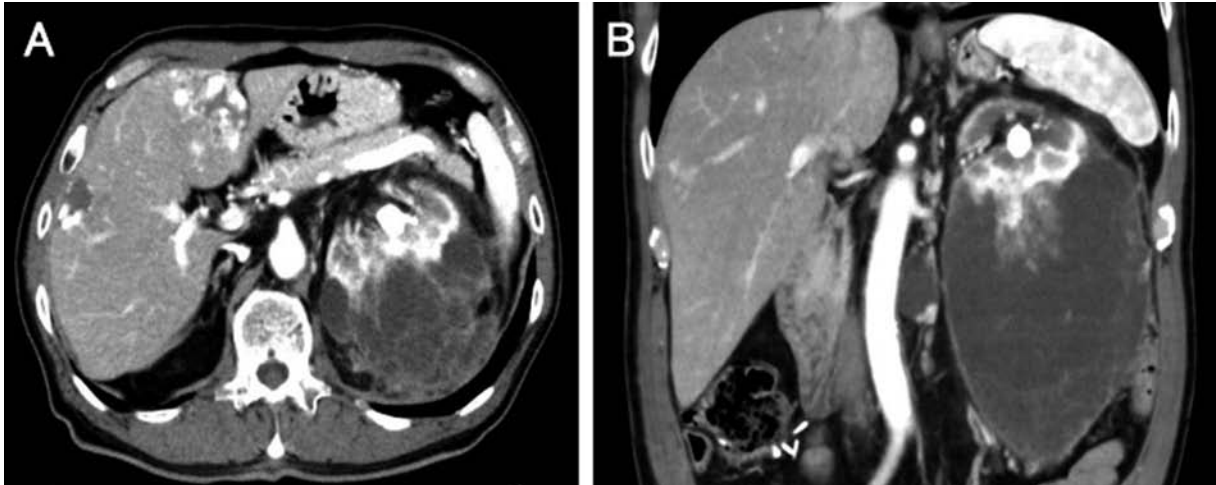


Fig. 1. Contrast enhanced abdominal CT showing a large multilocular cystic mass in the left kidney. (A) Axial image. (B) Coronal image.

腹部 MRI：内部は T1 強調画像で高信号，T2 強調画像で低信号で隔壁を伴っていた。また一部に T1 強調画像でやや高信号，T2 強調画像で低信号，脂肪抑制 T1 強調画像で抑制される領域を認め脂肪成分を含むことが示唆された (Fig. 2A~C)。拡散強調画像では一部に高信号領域を認めた。

PETCT：病変の辺縁と隔壁に FDG の異常集積を認めた (Fig. 2D)。明らかな転移巣を認めなかった。

臨床経過：腫瘍は FDG の異常集積と拡散強調画像で高信号を認め，内部に粘液と脂肪成分を認めたことから粘液型脂肪肉腫または虫垂粘液嚢胞腺癌の再発と診断し，明らかな転移巣を認めないことより，手術の

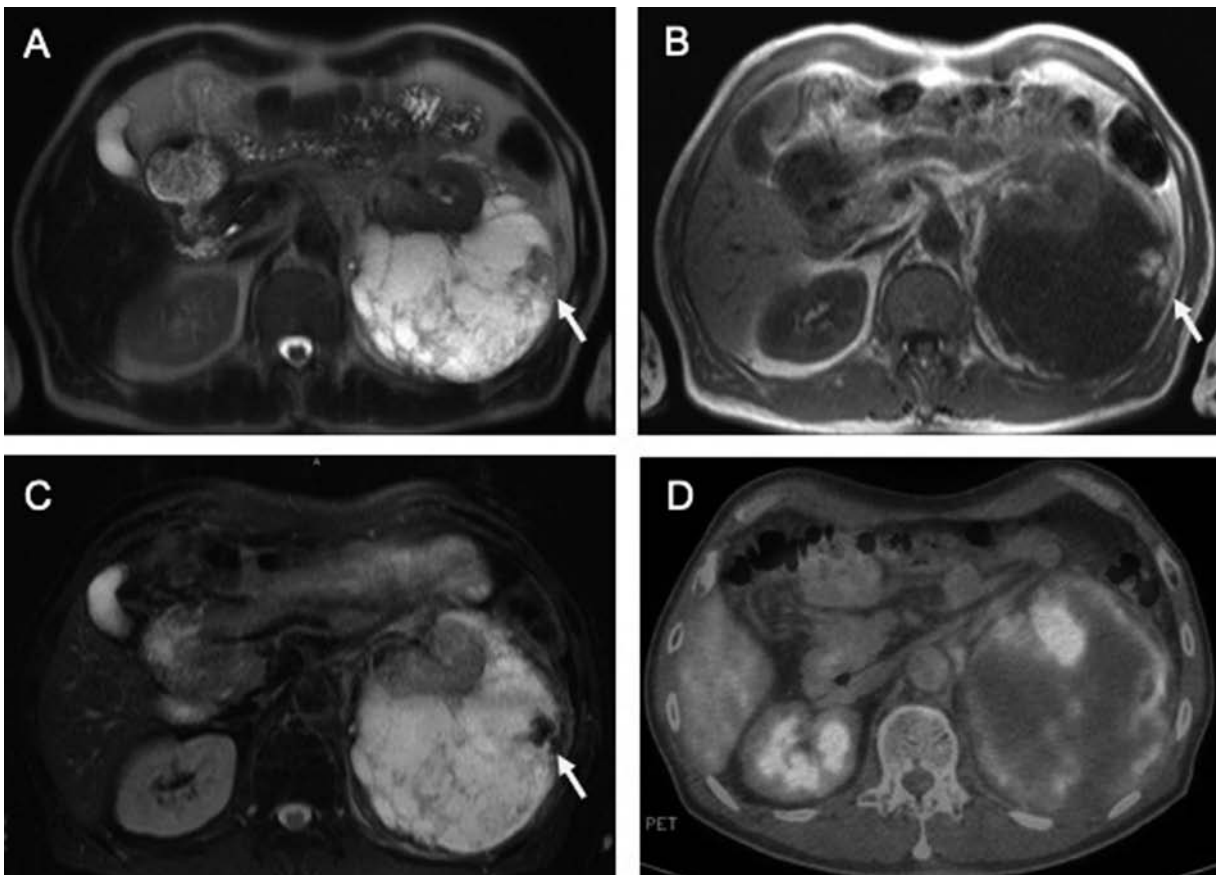


Fig. 2. Abdominal MRI showing a large multilocular cystic mass in the left kidney. (A) T1-weighted, (B) T2-weighted, and (C) fat-suppressed T1-weighted images. Arrows indicate fatty tissue. (D) ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) image showing increased FDG uptake in the septum and the margin.

方針とした。

手術所見: 開腹根治的左腎摘除術および傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。全身麻酔下に仰臥位とし、腹部正中切開にて腹腔内に到達した。腹腔内には癒着を認めなかった。腫瘍は巨大で下行結腸を背側から圧排していた。下行結腸を脱転し、腎動静脈を処理したのち腫瘍周囲を剥離した。腫瘍背側のみ腸腰筋筋膜と癒着を認めたため筋膜ごと切除した。手術時間は6時間14分、出血量は960 ml、摘出重量は1,645 gであった。

病理組織学的所見: 腫瘍は16×9×5 cm 大で正常腎組織との境界は不明瞭であった。肉眼的に腎被膜から腎実質に浸潤しており、内部には壊死と出血を認めた (Fig. 3)。HE 染色で腫瘍細胞は血管内皮細胞に類似し、高度の核異型を認めた。腫瘍組織は多彩な像を示しており、大部分は不規則な吻合を示す血管腔様の構造を形成していたが、一部に紡錘形細胞が錯綜するように充実性に増殖していた (Fig. 4A, B)。免疫組織化学染色では、vimentin および血管内皮細胞マーカーである CD34 (Fig. 4C), thrombomodulin (Fig.

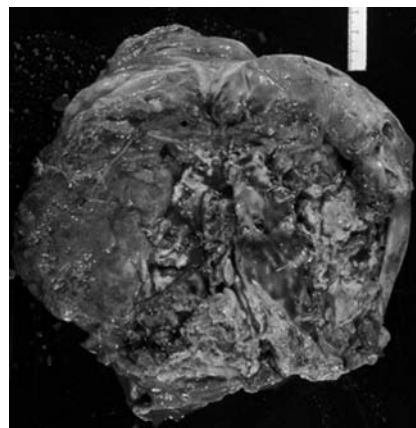


Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected specimen. The tumor consisted of a hemorrhagic and necrotic spongy mass.

4D), CD31 が陽性で、Ki-67 は最大40~50%と高値であった。以上より左腎原発血管肉腫と診断した。切除断端は近接していたが陰性で、リンパ節転移は認めなかった。

術後経過: 希少癌であったため近隣大学病院に紹介

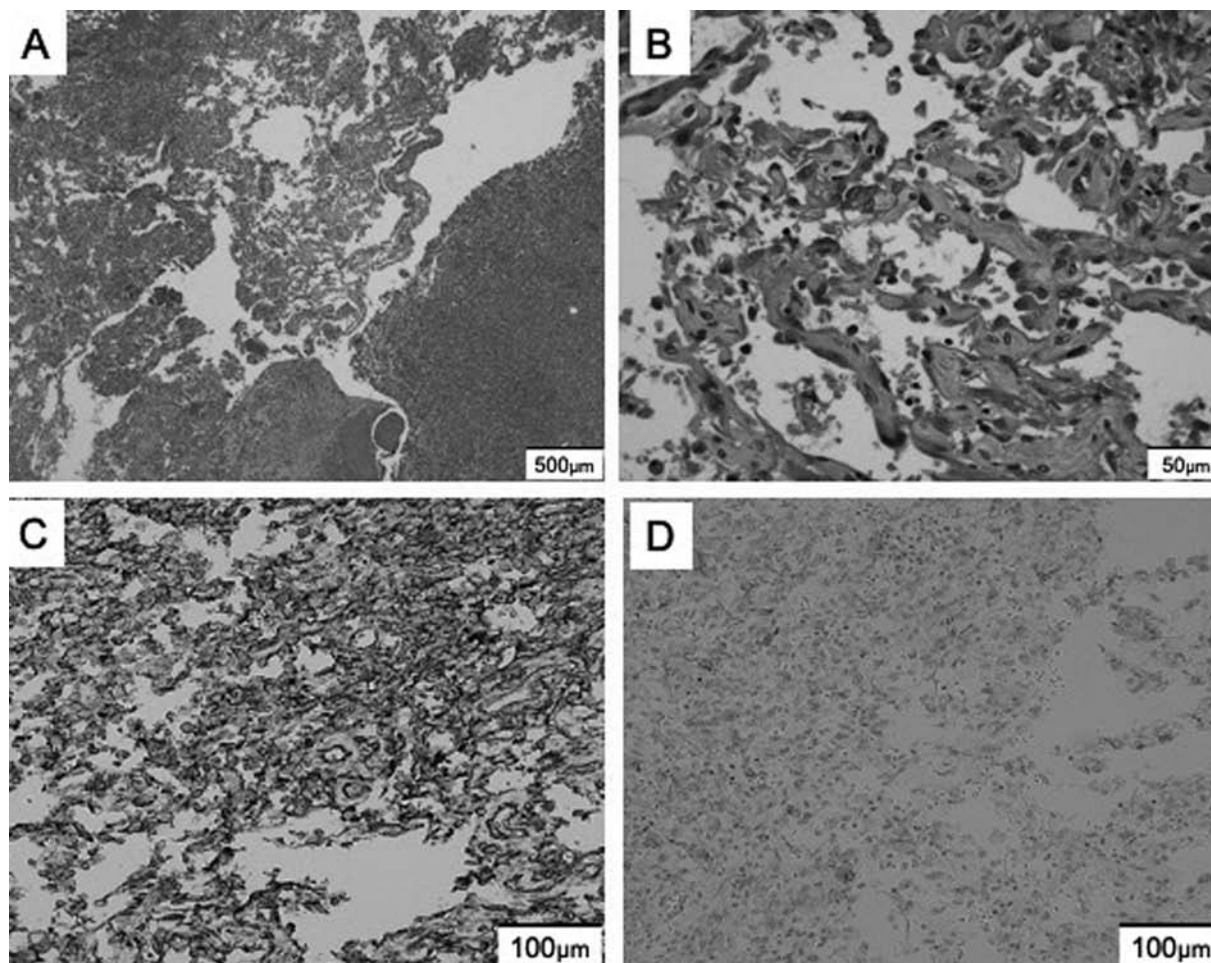


Fig. 4. (A) Hematoxylin-eosin staining showing anastomosing vascular channels or capillary-sized vessels lined by tumor cells. (B) Hematoxylin-eosin staining showed that the tumor was composed of spindle and epithelioid cells. (C) CD34 and (D) thrombomodulin were positive.

した。近隣大学病院にて術後放射線治療および化学療法による集学的治療を施行する方針となった。同年10月に腫瘍床に対して術後放射線治療（50 Gy/25 Fr）を施行し、同年12月からAI療法（doxorubicin 20 mg/m², ifosfamide 2,500 mg/m², day 1~3）を開始した。4コース施行したが、2018年3月から胸水と腹水が出現し、胸水のセルブロックで血管肉腫の再発と診断した。翌年6月にCT検査にて、腹膜の肥厚および腹膜に複数の小結節を認め、腹膜播種と考えられた。徐々に全身状態は悪化し、術後10カ月で死亡した。

考 察

血管肉腫は軟部肉腫のうち2%以下と稀な腫瘍であるが¹⁾、腎原発血管肉腫は血管肉腫の中でも1%以下ときわめて稀な疾患である²⁾。そのため診断や治療が確立されておらず、またきわめて予後不良な疾患である^{1,3)}。

血管肉腫は血管内皮細胞由来の腫瘍であり⁴⁾、2013年WHO分類において血管性腫瘍のうち悪性に分類されている⁵⁾。性差はなく、60歳台後半に好発し、誘発因子としてvinyl chloride, thorotrastの暴露、その他に放射線照射、慢性リンパ浮腫に続発するものが知られている^{1,6,7)}。およそ2/3が皮膚や軟部組織に、1/3が乳房や骨、肝臓などに生じ¹⁾、中でも皮膚血管肉腫では頭頸部に多く発生するため、日本皮膚科学会より頭頸部血管肉腫診療ガイドラインが2015年に編集されている⁸⁾。治療は原則外科的切除であり、可能な限り術後放射線治療と化学療法が推奨されている⁸⁾。切除マージンについては一定の見解が得られていないが、1 cm以上の群では1 cm未満の群より生存率が高いと報告されており⁴⁾、少なくとも切除マージンを1 cm以上確保することが望ましいと考えられる。ただし、根治術を施行された25例における検討においては12例に局所再発を認めており、術後局所再発するまでの期間の中央値は20カ月であった⁹⁾。

また血管肉腫は放射線感受性が高いことが知られており、手術と放射線併用療法は手術単独または化学療法併用群と比較して5年制御率がそれぞれ46%と17% ($p=0.03$)と報告され¹⁰⁾、結果として生存期間の延長が期待できると報告されている⁹⁾。化学療法については術後アジュバント療法としてドセタキセル療法を施行した5例が12~42カ月全例生存しているといった報告¹¹⁾や、術後に局所再発した症例に対して recombinant interleukin 2 免疫療法を施行した症例で画像上19カ月 complete response を得られているという報告⁷⁾、また pazopanib による分子標的薬治療が転移性軟部肉腫に対する第Ⅲ相試験において非進行生存期間および全生存期間の延長を認めた¹²⁾と報告されている。その他にも sorafenib¹³⁾ や PD1 阻害薬 pembro-

lizumab などの有用性^{8,14)}が報告されている。本疾患は5年生存率が12%、50%生存期間が15カ月と予後はきわめて不良である⁴⁾。また、腫瘍径が予後と関連しており、Markらによると5年生存率は5 cm未満の腫瘍が32%に対して、5 cm以上では13%と有意に低いことを報告している¹⁰⁾。

血管肉腫の中でも腎原発血管肉腫はさらに稀であり予後不良な疾患である。腎原発血管肉腫は60歳台前半に好発し、男女比は7:1と男性に多く¹⁾、誘発因子は同定されていない。臨床症状は側腹部痛が最も多く、その他血尿や腹部膨満感が報告されている^{3,15)}。初診時の腫瘍径の中央値は13 cmであり、約70%の症例で肺や肝臓に血行性の転移性病変を有する¹⁾。腎原発血管肉腫に特徴的な画像所見は報告されておらず、Omiyaleの報告によると、針生検などで術前診断が可能であったものは62例中3例のみであった¹⁵⁾。病理学的には紡錘形の細胞や類上皮様の細胞が毛細血管腔様の構造を形成する^{1,16)}。確定診断には免疫染色が有用であり間葉系マーカーである vimentin や血管内皮細胞マーカーである CD34, CD31, ERG, FLI1, factor 8-related protein が陽性となる^{1,16)}。治療は腎原発血管肉腫に対するガイドラインがないため、通常は頭頸部血管肉腫のガイドラインにしたがって施行されており、多くは外科的切除した後に術後放射線治療と化学療法が行われている。原則は専門施設での集学的な治療が望ましいが、専門施設が限られており実際には各施設が個別に対応していることが多い¹⁷⁾。腎血管肉腫に対する化学療法は paclitaxel をベースとしたもの、doxorubicin 単独のもの、ifosfamide と epirubicin や doxorubicin などアントラサイクリン系抗癌薬を組み合わせたものなどが報告されている¹⁸⁾。予後はきわめて不良であり、Omiyaleらによる腎原発血管肉腫患者64例を検討した報告では、検討可能であった47例中36例が平均7.3カ月で原疾患により死亡、3例が他疾患で死亡、8例が生存していたと報告している。8例のうち4例は平均21カ月癌なし生存で、2例が平均12カ月癌あり生存、2例は生存期間についての記載がなかった¹⁾。

本症例では切除断端が近接はしているものの陰性であり、リンパ節転移も認めなかったが、診断時の腫瘍径が16 cmと巨大で、外科的マージンも十分ではなかったことが短期間のうちに死亡した原因として考えられた。近隣大学病院で術後放射線治療と化学療法による集学的治療を施行したにも関わらず術後10カ月で死亡しており、これまでの報告と同様に本疾患の予後はきわめて不良であると考えられた。

針生検などで術前に血管肉腫と診断できた場合は、広範囲に切除可能か術前に専門チームによる検討が可能となる^{4,19)}。本症例では画像から粘液型脂肪肉腫ま

たは既往から虫垂粘液嚢胞腺癌再発が疑われた。いずれにしても治療は外科的切除が必要と考えたため、術前の生検は施行しなかった。しかし、後腹膜肉腫の初回手術時には隣接する臓器も含めて可能な限り広範切除が推奨されている^{17,20)}。本症例においても仮に術前に血管肉腫と診断されていた場合は専門施設での専門チームによる、筋肉を含めた拡大切除などに関して十分な検討がされた可能性が考えられた²⁰⁻²³⁾。本症例においては腫瘍内が出血や壊死で満たされており、針生検を施行しても術前診断が可能であったかは確かではないが、針生検を考慮してもよかったと反省している。

10カ月で急激な経過をたどった腎原発血管肉腫の1例を経験した。これまでの報告と同様に本症例の予後はきわめて不良であった。現段階では早期発見・早期摘除しか予後の改善を望めず、今後の薬物療法などの進歩が期待される。

結 語

腎原発血管肉腫の1例を経験した。完全切除後に放射線治療と化学療法による集学的治療を施行したが術後10カ月で不幸な転帰をたどり、本疾患の予後はきわめて不良であると考えられた。

文 献

- Omiyale AO and Carton J: Clinical and pathologic features of primary angiosarcoma of the kidney. *Curr Urol Rep* **19**: 4, 2018
- 後藤 航, 井上 透, 櫻井克宣, ほか: 腎血管肉腫術後多発再発により Oncologic emergency を繰り返した1例. *日腹部救急医学会誌* **39**: 1149-1151, 2019
- Zhang HM, Yan Y, Luo M, et al.: Primary angiosarcoma of the kidney: case analysis and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* **7**: 3555-3562, 2014
- 水上晶子, 田口理史, 鈴木 正, ほか: 血管肉腫: 日本皮膚科学会アンケート調査結果を中心に. *Skin Cancer* **24**: 350-362, 2009
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al.: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th edition, IARC Press, Lyon. pp 156-158, 2013
- Zhang C, Xu G, Liu Z, et al.: Epidemiology, tumor characteristics and survival in patients with angiosarcoma in the United States: a population-based study of 4,537 cases. *Jpn J Clin Oncol* **49**: 1092-1099, 2019
- 野口 剛, 太田純一, 石垣華子, ほか: Recombinant interleukin-2 が奏功した後腹膜血管肉腫の1例. *日泌尿会誌* **103**: 697-703, 2012
- 増澤幹男, 竹中秀也, 村田 哲, ほか: 頭部血管肉腫診療ガイドライン. *日皮会誌* **125**: 1871-1888, 2015
- 上原治朗, 山崎直也, 並川健二郎, ほか: 国立がんセンター中央病院における血管肉腫37例の統計学的検討. *日皮会誌* **119**: 1245-1253, 2009
- Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al.: Angiosarcoma: a report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* **77**: 2400-2406, 1996
- 増澤幹男: 血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 北里大学病院皮膚科の頭部脈管肉腫治療方針と治療評価. *Skin Cancer* **24**: 377-384, 2009
- Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al.: Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* **27**: 3126-3132, 2009
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al.: Phase II study of sorafenib in patients with advanced Hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24**: 3133-3140, 2009
- Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, et al.: Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy—a case report—. *J Immunother Cancer* **5**: 1-5, 2017
- Omiyale AO: Clinicopathological features of primary angiosarcoma of the kidney: a review of 62 cases. *Transl Androl Urol* **4**: 464-473, 2014
- Brown JG, Folpe AL, Rao P, et al.: Primary vascular tumors and tumor-like lesions of the kidney: a clinicopathologic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol* **34**: 942-949, 2010
- 横山幸治, 小寺泰弘: 後腹膜腫瘍の診断, 治療の現況. *日臨外会誌* **81**: 623-635, 2020
- Mastoraki A, Schizas D, Giannakas T, et al.: Primary angiosarcoma of the kidney: literature review of a rare nosologic entity. *Anticancer Res* **40**: 625-633, 2020
- 中村小源太, 絹川常郎, 田中國晃, ほか: 後腹膜腔に発生した血管肉腫の1例. *泌尿紀要* **46**: 169-171, 2000
- 川井 章, 阿江啓介, 秋山 達, ほか: 軟部腫瘍診療ガイドライン2020年版. pp 50-51, 南江堂, 2020
- 高木公暁, 前川由佳, 蓑島謙一, ほか: 後腹膜腔に発生した成人成熟奇形腫の1例. *泌尿紀要* **63**: 475-478, 2017
- 吉村康夫: 悪性軟部腫瘍の診断と治療. *信州医誌* **60**: 67-77, 2012
- 水野真広, 佐藤美信, 島 寛太, ほか: 多臓器合併切除により根治しえた後腹膜原発テスモイト腫瘍の1例. *日消外会誌* **53**: 740-748, 2020

(Received on March 16, 2021)
(Accepted on May 19, 2021)