

Paclitaxel および放射線療法が著効した膀胱原発血管肉腫の一例

宗像水光会総合病院泌尿器科¹⁾ 産業医科大学泌尿器科学²⁾ 九州労災病院泌尿器科³⁾
 おおし腎泌尿器科医院泌尿器科⁴⁾ 福岡和白病院病理診断科⁵⁾ 産業医科大学病院第二病理学講座⁶⁾

大野 大地^{*1)}・富崎 一向²⁾・守屋 良介³⁾・東島 克佳²⁾・大西 怜⁴⁾
 湊 晶規²⁾・寺戸三千和¹⁾・稲富 久人¹⁾・松山 篤二⁵⁾・島尻 正平⁶⁾
 藤本 直浩²⁾

(受付日: 2021 年 5 月 7 日, 受理日: 2021 年 9 月 27 日)

抄録:

症例は 53 歳, 男性。肉眼的血尿および残尿感を主訴に近医泌尿器科を受診。膀胱鏡検査で膀胱腫瘍を認めたため当科紹介となった。CT 検査で腫瘍は膀胱壁外への進展を認めるも転移を認めなかった。膀胱癌 cT3bN0M0 と診断し, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理組織学検査の結果, HE 染色では小型で類円型細胞の密な増殖像を認め, 免疫染色では血管内皮細胞に特異的に染色される CD31 や ERG が陽性であり, 膀胱原発血管肉腫と診断した。膀胱全摘除術を施行するも腫瘍は骨盤壁や内外腸骨血管などの周囲組織と強固な癒着を認め, 膀胱の摘出は不可能であった。治療として paclitaxel と放射線療法の併用療法を行った結果, 腫瘍の著明な縮小を認めたが, 休業期間中に急速な再増大を認め, 診断から 21 カ月後に死亡した。
 (西日泌尿. 84: 195-200, 2021)

キーワード: 膀胱癌, 膀胱原発血管肉腫, paclitaxel, 放射線療法, ifosfamide 脳症

緒 言

血管肉腫は頭頸部で最も多く認められる軟部悪性腫瘍であるが, 膀胱原発血管肉腫は非常に稀である。膀胱血管肉腫は進行例で発見されることが多く, 集学的治療が施行されることが多いが, その予後は極めて不良である。我々は paclitaxel と放射線の併用療法を施行することにより, 膀胱原発血管肉腫の局所コントロールを得た症例を経験したため, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 53 歳, 男性

主訴 肉眼的血尿, 残尿感

既往歴 40 歳 肋骨骨折

家族歴・内服歴 特記事項なし

現病歴 2018 年 9 月の健診にて尿潜血を指摘された。その翌月より残尿感を伴う肉眼的血尿が出現したため, 近医泌尿器科を受診した。膀胱鏡検査を施行したところ, 三角部から右側壁に至る広範な結節型腫瘍を認め

(Fig. 1), 当科へ紹介受診となった。

初診時現症 身長 160.3 cm, 体重 64 kg, Performance Status 0, 右背部叩打痛あり

検査所見 WBC 10,500 / μ L, CRP 4.78 mg/mL, Hb 15.0 g/dL, AST 15 U/L, ALT 10 U/L, eGFR 33.87 mL/min/1.73 m², Cre 1.74 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 4.9 mEq/L, 尿沈渣: 赤血球多数 / HPF, 白血球 5-9/HPF

尿細胞診 陽性

造影 CT 膀胱に広範で不整な腫瘍を認め, 膀胱壁外への進展を伴っていた。また, 腫瘍は右尿管内に連続しており上端は血管交差部に達していた (Fig. 2)。また, 転移は認めなかった。

経過 膀胱癌 cT3bN0M0 と診断し, 経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理組織学検査の結果, HE 染色では小型で類円型細胞の密な増殖像を認め, 免疫染色では血管内皮細胞に特異的に染色される CD31 や FLI-1, ERG で陽性の所見を認めた (Fig. 3)。以上の結果から, 膀胱原発血管肉腫と診断した。

治療として腹腔鏡下右腎尿管全摘除術および膀胱全摘除術を行う方針とした。

まず後腹膜アプローチによる腹腔鏡下右腎尿管全摘除

* 〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 丁目 1 番地
 TEL 093-603-1611

を行ったところ、右腎の遊離は可能であったが、総腸骨動脈と尿管の癒着が強く剥離を行うことが出来なかった。次に膀胱全摘除術に移ったところ、腫瘍は骨盤壁、内外腸骨血管と高度に癒着しており、腹腔鏡下手術から開放手術へ術式を変更するも膀胱の摘出は不可能であった。右腎と血管交差部までの尿管のみを摘出、左尿管皮膚瘻を作成して手術を終了した。

残存する膀胱血管肉腫に対する治療として、放射線療



Fig. 1 Cystoscopy demonstrates a large nodular tumor extending from the trigone to the right lateral wall of the bladder.

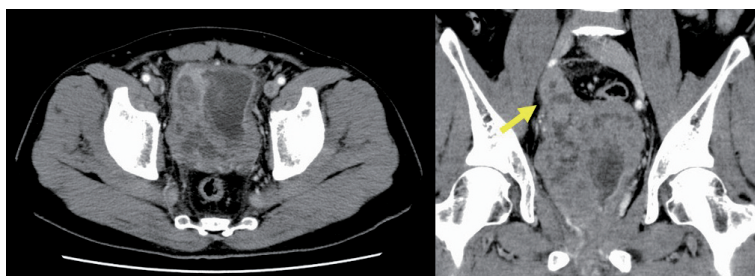


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography shows the tumor extending beyond the bladder wall and infiltrating the right ureter (yellow arrow).

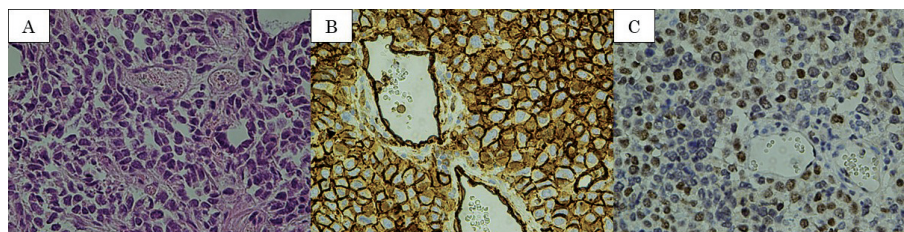


Fig. 3 Microscopically, tumor cells with proliferation of small round cells are evident (Ax400). The tumor cells are positive for CD31 (Bx400) and FLI-1 (Cx400).

法（膀胱全体と総腸骨、内腸骨および外腸骨リンパ節領域へ total 40 Gy/20 回）と Weekly paclitaxel 療法（100 mg/m² 週一回 6 週投与、2 週休薬）の併用療法を行った。放射線療法および Weekly paclitaxel 療法 1 コース終了時の造影 CT 検査による効果判定では不変であり、さらに Weekly paclitaxel 療法 2 コースを追加したところ、完全奏効を得ることが出来た（Fig. 4）。

その後も paclitaxel の継続を予定していたが、grade2（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の末梢神経障害を理由に、患者の希望で休薬とした。しかし、休薬 75 日後の CT 検査で腹腔内リンパ節と腸間膜に新規病変の出現を認めたため progressive disease と評価して、Weekly paclitaxel 療法を再開した。再開より 4 週目に腹痛を主訴に救急外来を受診。精査の結果、腹腔内の転移腫瘍増大に伴う小腸穿孔および急性汎発性腹膜炎の診断となり、消化器外科で小腸部分切除、小腸横行結腸バイパス術を施行された。

全身状態改善後、2nd line として adriamycin, ifosfamide 併用療法（AI 療法）を開始したところ、開始から 2 日目より著明な意識レベルの低下（JCS-100）を認めた。頭部 MRI 検査は患者の体動が強く施行することが出来なかったが、神経学的所見に異常は認めず、脳梗塞やてんかんなどの脳神経疾患の既往がないことなどから ifosfamide 脳症と診断した。AI 療法を中止して経過観察を行っていたところ、発症 3 日後より意識レベルの改

善を認めた。AI療法によりわずかな腫瘍縮小(13%)を得たが、ifosfamide 脳症再発のリスクを考慮し、3rd line および 4th line としてそれぞれ pazopanib を4カ月、adriamycin を1カ月投与したが効果を認めず、初診時より21カ月後に死亡した。

考 察

血管肉腫は軟部腫瘍全体の1%未満と稀な疾患である¹⁾。頭頸部が好発部位で全体の60%を占め、その他にも胸部や骨、心血管に発生するが膀胱原発血管肉腫は非常に稀¹⁾であり、本例を含め世界で36例の報告に留まる^{2)~8)}。膀胱原発血管肉腫における既報告症例は、全て診断時にはすでに局所進行もしくは転移を有する状態であり、集学的な治療がなされているが、平均生存期間は10.7カ月と極めて予後不良である²⁾³⁾⁵⁾。

本症例では病期を手術施行前のCT検査でcT3bN0M0と評価したが、実際は骨盤壁や血管との強固な癒着を有するcT4bの状態であり切除不能であった。診断時のCT検査施行から膀胱全摘まで期間が2カ月あり、この間に急速な進行を認めT4に至った可能性が考えられた。リンパ節に関してはリンパ節転移と原発巣が一塊となっている可能性もあるが、CT検査ではリンパ節転移と断定出来る所見を認めずN0と評価した。また、本症例では膀胱から右尿管内に連続する腫瘍を認めた。尿管内の腫瘍を尿管癌、または、膀胱癌の尿管浸潤のいずれとして取り扱うかについては、血管肉腫は尿路上皮癌のような多中心性の発生の可能性は低いと考え、膀胱に生じた腫瘍が尿管へ沿って浸潤したと判断して膀胱癌としての病期分類を行った。

本症例は切除不能な局所進行膀胱血管肉腫に対して paclitaxel および放射線の併用療法を施行した。



Fig. 4 The bladder tumor has disappeared after radiotherapy and three courses of weekly paclitaxel therapy on contrast-enhanced computed tomography.

血管肉腫は一般的に放射線の感受性が高いとされており¹⁾、頭頸部血管肉腫における検討では53-71%と優れた局所制御能が報告されている⁹⁾。また、Markら¹⁰⁾は血管肉腫に対して手術と adjuvant として放射線療法を施行した群は、手術単独または adjuvant 療法に化学療法を選択した群に比較し、5年無増悪生存率が良好であった(43% vs 17%)と報告している。

また、照射線量に関しては、頭部血管肉腫において70 Gy以上が推奨されている。本症例は原発巣が膀胱であり、消化管が照射野に含まれることから、消化管障害のリスクを考慮して膀胱全体と総腸骨、内腸骨および外腸骨リンパ節領域へ40 Gyの照射とした。ただし、本症例では照射終了時に有害事象を認めていなかったことから、照射線量の増量を検討しても良かったかもしれない。

血管肉腫に対する化学療法として、従来は adriamycin と ifosfamide や dacarbazine の併用療法¹¹⁾¹²⁾が多く用いられてきた。しかしながら、その効果については奏効率33-50%¹³⁾¹⁴⁾、増悪生存期間5.4-5.9カ月および全生存期間8-14カ月¹⁴⁾と限定的であり、骨髄抑制を主とする重篤な副作用が多く¹³⁾、治療の継続に難渋する症例も少なくなかった。一方で近年 taxane 系抗がん剤の有用性が報告されている¹⁵⁾。Paclitaxel に置ける報告では、奏効率52-74%、無増悪生存期間4.0-7.6カ月¹⁶⁾¹⁷⁾とされ、重篤な副作用が少なく忍容性に優れているとされている¹⁶⁾。以上のことから、現在では taxane 系抗がん剤が血管肉腫の治療の第一選択薬として広く用いられている。また、基礎研究において、paclitaxel が血管内皮細胞の放射線への感受性を高める効果が報告されており¹⁸⁾、我々は paclitaxel を選択した。

本症例の様な進行例に対する neoadjuvant 療法については、放射線療法に関する報告はないものの、化学療法に関しては全生存期間、無増悪性期間にその施行の有無で差が認められなかったと報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。それに加え、本症例では neoadjuvant 化学療法が無効であった場合、早期に腎後性腎不全に陥る可能性が高いことから、即時膀胱全摘を施行する方針とした。ただし、結果的に放射線化学療法施行でCRが得られており、局所進行を認める膀胱血管肉腫に対しては neoadjuvant として放射線化学療法を施行後に摘出術を行う治療選択肢も考えられる。

本症例は膀胱血管肉腫に対して paclitaxel および放射線療法の併用療法を施行した初めての報告であるが、優れた腫瘍縮小効果と忍容性を認めており、今後同疾患に対する有用な治療選択肢の一つになりうると考える。また本症例では、休薬中に急速な進行を認めたことにより

小腸穿孔という重篤な病態に陥り、治療中断を余儀なくされた。血管肉腫は急速な進行を認めることが多いことから、治療が奏効した場合でも休薬の判断は慎重に行うべきであると考え。また、頭部血管肉腫において day 1, 8, 15 に paclitaxel (80 mg/m²) を投与して休薬を設ける投与方法の有効性¹⁷⁾や paclitaxel (50-60 mg/m²) を減量して効果を認めたとする報告²⁰⁾があり、投与量の変更や治療間隔の延長など、休薬までの段階を設ける、または、やむを得ず休薬する場合は通常より期間の短い経過観察が望ましいと思われる。画像による経過観察の施行間隔について、皮膚血管肉腫診療ガイドライン¹⁵⁾では3~6 カ月毎の CT 検査が推奨されている。本症例の様に短期に増大を認めるような症例の場合では、少なくとも休薬後の初回検査は6週間後に施行するべきではないかと考える。

また、本症例では CT 検査で CR と判断し、PTX を休薬するも、早期に新規の転移巣出現を認めた。転移巣の診断における PET/CT の有用性が報告²¹⁾されており、治療効果の判定に PET/CT を併用することも選択肢の一つであると考え。

本症例では 2nd line として adriamycin, ifosfamide 併用療法を施行したが、1 コース目に ifosfamide 脳症を発症した。ifosfamide 脳症は 10~15% の頻度で生じるとされ、ifosfamide 投与後 48 時間以内に意識レベルの低下、痙攣発作などの症状を呈する²²⁾。特異的な検査所見はなく、脳梗塞、髄膜炎、てんかんなどの意識障害を生じる疾患を除外することにより診断される²³⁾。

ifosfamide 脳症の治療法としては、methylene blue の経静脈的投与が報告されている²⁴⁾。ifosfamide 脳症患者がグルタル酸尿症を生じていたことが、II 型グルタル酸血症の治療薬である methylene blue 投与の根拠となっているが、その作用機序は明らかになっていない²⁴⁾。ただし、保険適応外治療であること、ifosfamide の休薬のみで改善したとの報告²⁵⁾もあることから、本症例では経過観察を行い、休薬 3 日後に意識障害の改善を認めた。ifosfamide は泌尿器科領域においても使用する可能性がある薬剤であり、知り置くべき副作用である。

結 語

Paclitaxel および放射線療法が著効した膀胱原発血管肉腫の一例を経験した。

文 献

1) Gaballah, A. H. et al.: Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br. J. Radiol.* **90**:

1-15, 2017.

- 2) Nawar, N. A. et al.: Primary urinary bladder angiosarcoma with osteoclast-like multinucleated giant cells. A case report and literature review. *Am. J. Case Rep.* **17**: 143-149, 2016.
- 3) 西本憲治・他: 膀胱血管肉腫の 1 例. *西日泌尿*, 48 巻: 1986.
- 4) Williams, S. K. et al.: Angiosarcoma of the bladder: case report and review of the literature. *Scientific World Journal.* **8**: 508-511, 2008.
- 5) Gerbaud, F. et al.: Angiosarcoma of the bladder: review of the literature and discussion about a clinical case. *Urology Case Reports.* **13**: 97-100, 2017.
- 6) Bahouth, Z. et al.: Primary angiosarcoma of urinary bladder: 13th reported patient. *Case Rep. Oncol. Med.* 652870: 4 pages, 2015.
- 7) Warne, R. R. et al.: Primary angiosarcoma of the bladder in a young female. *BMJ Case Rep.* 2011; doi: 10.1136/bcr.11.2010.3484
- 8) Pazona, J. F. et al.: Angiosarcoma of bladder: long-term survival after multimodal therapy. *Urology.* **69**: 575.e9-575.e10, 2007.
- 9) Hata, M.: Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp: total scalp irradiation and local irradiation. *Anticancer Res.* **38**: 1247-1253, 2018.
- 10) Mark, R. J. et al.: Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer.* **77**: 2400-2406, 1996.
- 11) Young, R. J. et al.: Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* **11**: 983-91, 2010.
- 12) Elias, A. et al.: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine in 108 Patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **7**: 1208-1216, 1989.
- 13) 倉田裕介・他: MAID 療法を試みた頭部血管肉腫の 1 例. *山口医学*, **64**: 199-203, 2015.
- 14) Penel, N. et al.: Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Ann. Oncol.* **23**: 517-523, 2012.
- 15) 藤澤康弘・他: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版 皮膚血管肉腫診療ガイドライン 2021: 日本皮膚科学会雑誌: **131**: 245-277, 2021.
- 16) Byeon, S. et al.: A Korean single-center,

- real-world, retrospective study of first-line weekly paclitaxel in patients with metastatic angiosarcoma. Clin. Sarcoma Res. **6**: 8, 2016.
- 17) Penel, N. et al.: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma. The ANGIOTAX Study. J. Clin. Oncol. **26**: 5269-5274, 2008.
- 18) Fayette, J. et al.: Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. Annals of Oncology **18**: 2030-2036, 2007.
- 19) Guadagnolo B A. et al.: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. Head Neck, **33**: 661-667, 2011.
- 20) 藤澤康弘・他: 血管肉腫に対するタキサン系抗癌剤を使用した化学放射線治療 パクリタキセルとドセタキセルの比較. 日本皮膚科学会雑誌, **125**: 1231-1236, 2015.
- 21) Maeda T. et al.: Primary Hepatic Angiosarcoma on Coregistered FDG PET and CT images. American Journal of Roentgenology; **188**: 1615-1617, 2007.
- 22) Dicker, A. P. et al.: Targeting angiogenic processes by combination low-dose paclitaxel and radiation therapy. Am. J. Clin. Oncol. **26**: e45-53, 2003.
- 23) 松田美樹子・他: イフォマイド脳症に対してメチレンブルーが著効した一症例, 日本医療薬学会年会講演. **22**: 302, 2012.
- 24) 田地野崇宏・他: イホスファミド脳症に対するメチレンブルーの治療的・予防的効果—骨軟部肉腫に対する化学療法での検討. 臨床整形外科 **42**: 107-114, 2007.
- 25) Pelgrims, J. et al.: Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. Br. J. Cancer. **82**: 291-294, 2000.

PRIMARY ANGIOSARCOMA OF THE BLADDER WITH COMPLETE RESPONSE TO PACLITAXEL PLUS RADIATION THERAPY: A CASE REPORT

DAICHI OHNO, MICHIKAZU TERADO AND HISATO INATOMI

Department of Urology, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

IKKO TOMISAKI, KATSUYOSHI HIGASHIGIMA,
AKINORI MINATO AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

RYOSUKE MORIYA

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital, Fukuoka, Japan

REI ONISHI

Department of Urology, ONISHI Urology Clinic, Fukuoka, Japan

ATSUJI MATSUYAMA

Department of Pathology and Oncology, Fukuoka Wajiro Hospital, Fukuoka, Japan

SHOHEI SHIMAJIRI

Department of Pathology and Oncology,
University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

Abstract:

A 53-year-old man complaining of macrohematuria and residual sensation of urine presented at a urology clinic. He was referred to our hospital because of a nodular tumor in the bladder. Contrast-enhanced computed tomography showed that the tumor had extended beyond the bladder wall and had infiltrated the right ureter. We diagnosed the tumor as invasive bladder cancer (cT3bN0M0) and transurethral resection

of the bladder tumor was performed.

Pathological examination revealed the proliferation of small round cells which were positive for CD31 and ERG. A diagnosis of angiosarcoma of the bladder was made. Although we attempted radical cystectomy, it was impossible due to severe adhesion to the pelvic wall and the iliac vessels. A combination of chemotherapy with paclitaxel plus radiotherapy was performed. Although complete response was achieved after three courses of paclitaxel therapy, rapid growth was observed during the drug holiday. The patient died of angiosarcoma 21 months after the diagnosis. (Nishinoh J. Urol. **84** : 195-200, 2021)

key words : bladder cancer, primary angiosarcoma of the bladder, paclitaxel, radiotherapy, ifosfamide-induced encephalopathy
