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

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（皮膚血管肉腫診療ガイドライングループ）
藤澤康弘[1)11)]　浅越健治[2)11)]　増澤真実子[3)11)]　大塚篤司[4)11)]　内　博史[5)11)]　松下茂人[6)11)]
秦　洋郎[7)11)]　早川和重[8)11)]　古賀弘志[9)12)]　菅谷　誠[10)13)]

第1章　皮膚血管肉腫診療ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は，非常に予後不良な皮膚血管肉腫の治療成績および生活の質を向上させることを目指して，治療選択にかかわる疑問に対する推奨を明らかにすることである．皮膚血管肉腫は非常にまれな疾患であるため，ランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い臨床試験はほとんど存在せず，これまで治療方針は他の肉腫に準じたものがこれまで取り入れられてきたがその予後は非常に不良であった．このような状況を改善すべく近年様々な治療に関する臨床研究が行われてきており，これらの研究成果をもとに本邦の皮膚血管肉腫に対する治療ガイドラインのアップデートが必要であると考えた．本ガイドラインは皮膚血管肉腫の診断・治療に携わる医療関係者だけでなく治療を受ける側である一般市民に対して診療指針を提供することで，本邦における皮膚血管肉腫の診療を均てん化し，より効率的な保険医療を提供することを目的とする．

1）筑波大学皮膚科
2）岡山医療センター皮膚科
3）北里大学皮膚科
4）京都大学皮膚科
5）九州がんセンター皮膚科
6）鹿児島医療センター皮膚科
7）北海道大学皮膚科
8）国立災害医療センター放射線科治療部
9）信州大学皮膚科
10）国際医療福祉大学皮膚科
11）皮膚血管肉腫診療ガイドライン代表委員
12）皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン統括委員
13）皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改定委員長

2. 改訂の目的

本邦では2015年に日本皮膚科学会より頭部血管肉腫診療ガイドラインが出版されている[1)]．2015年のガイドラインでは血管肉腫の中でも最多である皮膚原発の頭部血管肉腫に絞って記載がされているが，今回の改訂では皮膚に発生する血管肉腫全般を対象とすることとし，名称を皮膚血管肉腫診療ガイドラインとした．皮膚血管肉腫は非常にまれであるため治療がなかなか進歩しない領域ではあるが，近年様々な新規の治療薬が上市していることもあるため，今回ガイドラインを改訂することになった．なお，改訂においては日本皮膚科学会より委嘱を受けた改訂委員によって多方面からの文献を十分に検討し，エビデンスに基づいた内容となることに努めた．

3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者および想定される利用対象者

本ガイドラインは皮膚血管肉腫が疑われる患者および皮膚血管肉腫と診断された患者を対象集団とした．なお，皮膚以外の臓器に発生した血管肉腫は本ガイドラインの適用外とする．想定される利用対象者は，皮膚血管肉腫診療にあたる全ての臨床医，看護師，薬剤師，その他医療関係者を含む医療チームである．また，皮膚血管肉腫や皮膚血管肉腫が疑われる患者をはじめ，皮膚血管肉腫診療に関心を有する医療関係者，他分野のガイドライン作成者，そして皮膚血管肉腫の診療に関与する官庁等においても利用が想定される．

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指

表1　本ガイドライン改定委員一覧

皮膚血管肉腫診療ガイドライン代表委員	藤澤　康弘	筑波大学 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	浅越　健治	岡山医療センター 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	増澤　真実子	北里大学 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	大塚　篤司	京都大学 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	内　博史	九州がんセンター 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	松下　茂人	鹿児島医療センター 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	秦　洋郎	北海道大学 皮膚科
皮膚血管肉腫診療ガイドライン作成委員	早川　和重	国立災害医療センター 放射線科治療部
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン統括委員	古賀　弘志	信州大学 皮膚科
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改定委員長	菅谷　誠	国際医療福祉大学 皮膚科

針であるが，実際の診療行為を共生するものではなく，最終的には施設の状況（人員，医療従事者の経験，設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して，対処法を患者・家族と，診療に当たる医師やその他の医療従事者等との間で十分な話し合いの上で決定すべきである．また，本ガイドラインに記載されている内容に関しては，日本皮膚科学会が責任を負うものとするが，診療結果についての責任は主治医，担当医等の直接の診療担当者に帰属する．よって，日本皮膚科学会および皮膚血管肉腫診療ガイドライン改訂委員はその責任は負わない．

5．改訂ガイドラインの特徴

皮膚血管肉腫の診療・治療は大きくは変わっていないものの，肉腫全般に使用可能となってきている新規の薬剤が出てくるなど，治療方法が多様化してきていることから，今回の改訂では様々な新たな選択肢を含めたガイドラインとなるように努めている．本ガイドラインの改定にあたっては，皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会が設置され，皮膚血管肉腫を含む6つの作成グループ（メラノーマ，基底細胞癌，乳房外Paget病，リンパ腫，有棘細胞癌）が改訂にあたった．改訂委員会には委員長，統括委員と，それぞれのグループで指名された代表委員が，グループ内の統括とグループ間の調整を行った．本ガイドラインの改訂委員一覧を表1に示す．クリニカルクエスチョン（Clinical question：CQ）と推奨作成に際しては，改訂委員の中でCQ作成委員の他にシステマティックレビューを担当するチームに分かれて，エビデンスの収集やエビデンスの評価を実施した．文献検索は日本医学図書館協会の協力により，ガイドラインに精通した図書館司書が実施した．本ガイドラインは2017年改訂のMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準じて作成しており，それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定するように努めたが，皮膚血管肉腫はランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い臨床研究がほとんど存在しないため，エビデンスレベルの低い後ろ向き研究の検討が中心となった．前版ではCQを中心に構成されていたが，今回はすでにその知識や技術が広く臨床現場に浸透し，その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（Background question）については，本ガイドラインの前半に総説として紹介することとした．まだ議論の余地がある事項については，これまでと同様に臨床質問を作成し，CQとして後半に記述した．

疾患の進行度を示す上で一般的に用いられる病期分類ではあるが，皮膚血管肉腫については国際的に確立した病期分類は存在しない．American Joint Committee of Cancer（AJCC）第8版においても皮膚血管肉腫は分類出来ないと記載されているため[2]，本ガイドラインで病期分類に基づく記載はしないこととした．

6．エビデンスの収集方法（文献検索）

ガイドライン改訂委員により皮膚血管肉腫診療に関する重要臨床課題を決定し，それをもとに4つのCQを設定した．CQ設定に際しては，その構成要素であるPatient，Intervention，Comparison，Outcome（PICO）を検討し，これに基づく包括的な文献検索を実施した．本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会の協力により，日本医学図書館協会診療ガイドラインワーキンググループの阿部信一先生と小嶋智美宣先生に実施していただいた．すべてのCQに関して2017年12月までの文献についてCochrane Library，PubMedおよび医学中央雑誌を検索した．改訂委員によって必要と判断された場合は，ハンドサーチにより文献を追加した．

表2　エビデンス相対のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

検索語の文献は，CQ作成委員1名およびシステマティックレビュー担当委員2名の計3名により独立して文献の二次スクリーニングを行い，採用論文を決定した．

7. システマティックレビューの方法

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 の手順に従い，付随する作業用テンプレートを用いた．

7.1 個々の報告に対する評価（Step 1）

まず個々のCQを担当するシステマティックレビュー担当委員は，アウトカム毎にまとめられた文献について，研究デザイン（介入研究，観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス，実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアス，その他のバイアス），非直接性（研究対象集団の違い，介入の違い，比較の違い，アウトカム測定の違い）を評価し，対象人数を抽出した．効果指標の提示方法が異なる場合は，リスク比，リスク差などに統一し，エビデンス総体として記載した．

7.2 エビデンス総体の総括（Step 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体をエビデンス総体の総括に関する評価を行い，エビデンスの確実性を一つに決定した．改めてバイアスリスク，非直接性を評価し，これに加え，非一貫性，不精確，出版バイアスなどを評価した．エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表2の通りに分類した．

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで，PICOの各項目の類似性が高い場合には，効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い，エビデンス総体の強さを検討する事になっていたが，皮膚血管肉腫ではメタアナリシスを実行できるような臨床研究がなかったため，いずれのCQにおいても施行しなかった．

7.4 定性的システマティックレビュー

本ガイドラインで取り上げたCQはいずれもメタアナリシスが出来なかったため，全てのCQにおいて定性的システマティックレビューを行った．

7.5 システマティックレビューレポートの作成

定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ，エビデンス総体の総括と共に推奨作成の資料とした．

8. 推奨決定の方法

8.1 各CQ担当者での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性とともに，望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し，推奨を作成した．エビデンスの確実性や望ましい効果と望ましくない効果のバランス等を考慮してシステマティックレビュー担当委員としての推奨を勘案し，推奨決定会議に提出した．

8.2 各推奨決定会議

ガイドライン改訂委員会推奨決定会議(パネル会議)において，各CQのシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体，システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した．その後，作成委員を交えて推奨について，本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した．なお多様な意見を取り入れるため作成委員にシステマティックレビュー担当者もパネリストとして加えた．十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った．投票に際して以下の推奨決定方法を採用した．

i. できる限り多数のガイドライン改訂委員が投票に参

加する．

ii. 投票を行うCQに関連して，規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的COI，その他のCOIを有する委員は，議論に参加可能だが投票を棄権する．

iii. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（挙手による投票）
- 行うことを強く推奨する
- 行うことを弱く推奨する
- 行わないことを弱く推奨する
- 行わないことを強く推奨する

iv. 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する．
- 50％以上が片方の向き（行う/行わない）に投票し，かつ反対の向きが20％未満であった場合は，50％以上が投票した向きを推奨または提案とする．
- さらには70％以上が「強い」を支持した場合には，強い推奨とする．それ以外は弱い推奨とする．
- 上記の得票分布が得られなかった場合は，再度討議を行い，再投票を実施する．投票は2回まで行って合意に達しない場合は，推奨なしとする．

なお，投票結果および棄権の状況については各CQの解説文中に示した．

9. 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更はなかった．

10. ガイドライン改定作業の実際

皮膚血管肉腫診療ガイドラインは2017年2月に第1回ガイドライン全体会議を開催し，改訂作業を開始した．以降，2017年7月と2018年8月にそれぞれ第2回，第3回の全体会議を行った．

全体委員会の他に，皮膚血管肉腫診療ガイドライングループとしてメールベースの予備会議と実際に委員が集合して行うグループ会議を行った．第1回ガイドライン全体会議の後に行ったグループ会議でCQ担当委員（藤澤　康弘，増澤　真実子，浅越　健治）とシステマティックレビューチーム（松下　茂人，内　博史，大塚　篤司，秦　洋郎，早川　和重）を決定した．その後は予備会議で重要臨床課題となりそうな項目をピックアップし，そこから設定できそうなCQについてリストアップを行った．その結果を基に2017年6月のグループ会議で4つのCQを決定した．このCQに基づき文献検索を日本医学図書館協会に依頼し，2017年12月に受領した検索結果を各委員に配布，予備会議で重要論文の見落としがないかのチェックと二次スクリーニングを行った．2018年6月に第2回のグループ会議を行い，「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」に添ったレビューについて各委員と確認し，レビューレポートの作成を開始した．予備会議を適宜行いながら4つのCQに関するレビューレポートを作成，各委員に回覧してレビュー内容を把握した．2019年5月に第3回目のグループ会議を開催し，作成されたレポート及び担当委員からのサマリー発表を聴いた上で推奨決定を行った．

この後に総論部分の執筆やCQのまとめを行い皮膚血管肉腫診療ガイドラインの草稿を作成，パブリックコメントを経た上で本ガイドラインは策定された．

11. 外部評価，パブリックコメントおよび専門家コメント

本改訂ガイドラインは3つの外部評価グループからの評価を受けた．1つは日本皮膚科学会より，ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員による評価を受けた（2020年9月4日～10月5日）．これらのパブリックコメント，専門家コメントの内容を考慮し，コメントによる修正を行った上で最終的な推奨を決定した．

12. 今後の改訂と目指すべき改訂のあり方

本邦も海外においても非常にまれな腫瘍であるため，皮膚血管肉腫に特化したガイドラインは調べ得た限り本邦のガイドライン以外には2013年にドイツ皮膚科学会が発行したカポジ肉腫と血管肉腫についての簡易的なガイドラインしかない[3]．このように，皮膚血管肉腫診療ガイドラインは世界的に見てもまれであり，貴重であると考える．ゲノム医療やチェックポイント阻害剤の導入などがん診療を取り巻く環境は大きく変化している事から，非常にまれで最新治療の恩恵になかなかあずかれない皮膚血管肉腫ではあるが，数年のスパンで見れば診療内容が大きく変化する可能性が高い．初版である2015年頭部血管肉腫診療ガイドラインの公表から今回の改訂まで5年の間隔があったが，今後も5年毎を目処に改訂するとともに，大きな変化があった場合は臨時の改訂を行うことも必要であると考える．

表3　COI 申告項目．A）策定参加者と 1 親等家族の COI 自己申告項目．B）策定参加者にかかる組織 COI 申告項目

A				
A-1	企業や営利を目的とした団体の役員，顧問業の有無と報酬額 基準額：100 万円/企業/年	① 100 万円≦	② 500 万円≦	③ 1,000 万円≦
A-2	株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益） 基準額：100 万円/企業/年	100 万円≦	500 万円≦	1,000 万円≦
A-3	企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額：100 万円/企業/年	100 万円≦	500 万円≦	1,000 万円≦
A-4	1 つの企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対して支払われた日当，講演料などの報酬 基準額：50 万円/企業/年	50 万円≦	100 万円≦	200 万円≦
A-5	1 つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額：50 万円/企業/年	50 万円≦	100 万円≦	200 万円≦
A-6	1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など） 基準額：100 万円/企業/年	100 万円≦	500 万円≦	1,000 万円≦
A-7	1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金 基準額：100 万円/企業/年	100 万円≦	500 万円≦	1,000 万円≦
A-8	企業などが提供する寄付講座 企業などからの寄付講座に所属し，寄付金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載			
A-9	その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行，贈答品など） 基準額：5 万円/企業/年	5 万円≦	20 万円≦	50 万円≦
B				
B-6	1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究，受託研究，治験など） 基準額：1,000 万円/企業/年	1,000 万円≦	2,000 万円≦	4,000 万円≦
B-7	1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金 基準額：200 万円/企業/年	200 万円≦	1,000 万円≦	2,000 万円≦

13．出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後，アンケート調査で本ガイドラインの普及度，診療内容の変化を検討する．予後の変化については長期的な視点が必要である事から，次回ガイドライン公開前に全国調査による検討を行いたい．

14．資金

ガイドライン作成に要した資金（文献検索，文献取り寄せ，改訂委員の日当・交通費や会場費等）は日本皮膚科学会が負担したが，これらの支援がガイドラインの内容に影響を及ぼすものではなかった．なお，ガイドライン発行に伴う報酬は一切無い．

15．利益相反

15.1 利益相反の申告

2017 年 3 月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（以下，参加基準ガイダンス）に従い，ガイドライン改訂委員会委員が就任時に前年にさかのぼって過去 3 年間分の利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った．申告に際しては，1）委員本人の COI，委員の配偶者の COI，2）1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者の COI，3）委員が所属する組織・部門にかかる組織の COI を，参加基準ガイダンスの定める COI 自己申告書にて金額区分（表 3A，B）とともに申告した．対象期間は 2017 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までとした．いずれの委員も，経済的な COI を有する該当企業・団体は無かった．

学術的な面での COI に関しては，藤澤康弘は化学放射線治療と維持化学療法についての論文を執筆しており，またエリブリンの皮膚血管肉腫への効果を検討する臨床研究を行っていることから，学術的な COI があると判断した．

15.2 利益相反への対応と対策

学術的 COI を有する委員は，COI に関連する CQ に

ついての議論には参加可能としたが推奨決定の投票結果には含めなかった．具体的には，藤澤康弘は CQ1，2 および 4 の投票結果から除外した．

第２章　皮膚血管肉腫診療総論

1．皮膚血管肉腫の疫学と病因

1.1 疫学

血管肉腫は極めてまれな軟部腫瘍で，比較的最近の統計では肉腫の約 2～3％程度と報告されており[4)5)]，1％程度とされていた以前の報告[6)]と比較すると比率が高まっている可能性がある．発症頻度としては，米国において 100 万人あたり 2.1 人，英国において 100 万人あたり 1.5 人との報告があり，いずれにおいても近年発症頻度が増加していることが指摘されている[5)7)]．Lahat らの報告による部位別発症頻度では皮膚が約 49.6％と最も多く，次いで乳房実質 14.4％，軟部組織 11.2％，心臓 6.7％，骨 4.1％，それ以外が 14％となっている[8)]．血管肉腫発症部位の分布には過去 20 年間で変化を生じており，以前は皮膚が 1/3 程度だったのが近年では約 1/2 に増加しており，放射線治療後に生じる皮膚血管肉腫の増加がその要因として考えられている[9)]．また，Rouhani ら[10)]の皮膚軟部肉腫に関する疫学調査によると，皮膚血管肉腫は（カポジ肉腫を除く）皮膚軟部肉腫の 5.4％を占め，100 万人あたり 0.4 人の発症率とされる．この中で，皮膚血管肉腫の発症頻度も近年上昇していることが示唆されている．また，皮膚血管肉腫の 50～60％が頭頸部発症である[10)～12)]．なお米国での統計調査において，皮膚血管肉腫の発症率は白色人種で高く，アフリカ系米国人では低い傾向にある[7)10)12)]．

日本における正確な統計データは存在しないが，進行期非黒色腫皮膚癌全国調査の解析結果が報告されており，その中で日本皮膚科学会認定専門医研修施設における進行期皮膚血管肉腫の年間受診者数は 323.2 人と推算されている[13)]．皮膚血管肉腫が稀少で予後不良な疾患であることを考慮すると，罹患患者の大多数は統計の対象となった施設で診療を受ける可能性が高いと思われる．また，皮膚血管肉腫の多くが進行期患者であることも合わせて考慮すると，この数字が日本における皮膚血管肉腫の発症者数に近いのではないかと予測できる．ちなみに人口をその当時の 1.27 億人として発症頻度を算出すると 100 万人あたり 2.5 人程度となる．これは前述の欧米の発症頻度と比べ高い数値である．年齢分布をみると皮膚血管肉腫は高齢者に多く，日本皮膚外科学会のアンケート調査での発症年齢は平均 74.48 歳（51～101 歳）となっている[14)]．男女比は欧米，日本ともおよそ 2：1 程度である[10)14)15)]．皮膚以外の血管肉腫ではおおむね男女差が無いとされるが[16)]，乳房温存手術後放射線治療に伴う女性罹患率の増加が示唆されている[5)]．

1.2 病因による分類

皮膚に生じる血管肉腫は発症部位や主たる病因から，頭部および顔面に発症する血管肉腫，慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫，および放射線照射後血管肉腫の 3 つに分類される．

（1）頭部および顔面に発症する血管肉腫

高齢者の頭頸部に発症する病型で，皮膚血管肉腫の大多数を占める．本邦ではおよそ 90％[15)]，欧米では 60％程度が頭頸部に発症するとの統計データがある[8)10)]．外傷や紫外線が誘因となる可能性が示唆されており，皮膚外科学会が行ったアンケート調査の集計では約 3 割の症例に外傷の既往があったと報告されている[15)]．外傷の既往はあくまでも問診に基づく記録であり因果関係の証明には至っていないが，血管肉腫では血管内皮増殖因子受容体を発現することが知られており，外傷後の創傷機転においてそれらの因子が関与して腫瘍形成や増殖が促進される可能性は否定できない．欧米の教書や論文では慢性紫外線障害の関与を指摘する記載があるが[17)]，やはり因果関係は明らかになっておらず，少なくとも単一の危険因子ではないとの考えが主流と思われる[10)]．

（2）慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫

慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫は Stewart-Treves 症候群として知られ，乳癌術後の上肢発症例が最も多い．1906 年に Lowenstein らが，術後リンパ浮腫患者に血管肉腫を生じた症例を初めて報告し，その後 1948 年に，Stewart と Treves が乳癌術後のリンパ浮腫に続発する血管肉腫として 6 例を報告している．それ以来，400 例以上の報告がある[18)]．本病型の 9 割以上が乳癌術後とされるが，その原因に関わらず慢性リンパ浮腫が存在すれば同様に血管肉腫を発症する可能性がある．後天性のものとして乳癌術後以外では子宮癌術後の下肢発症例も多く，フィラリア症，外傷後のリンパ浮腫に続発した例の報告がある．先天性リンパ浮腫にも生じうる．乳癌の根治的乳房切除術後の発症

頻度は，5年以上生存した患者で 0.47%，10年以上生存した患者で 0.03%程度との報告がある[19)20)]．近年では乳癌の治療として乳房温存手術が増加しているため，乳癌術後の慢性リンパ浮腫とそれに伴って生じる Stewart-Treves 症候群は減少し，次項で述べる乳癌放射線治療に続発する血管肉腫の報告が増加傾向である[21)]．なお，リンパ浮腫出現から発症までの期間は平均で 10年ないしそれ以上とされる[22)]．その発症機序としては局所免疫不全説や微小外傷説などが提唱されているが，詳細は明らかになっていない．

（3）放射線照射後血管肉腫

放射線照射後の晩期障害として種々の悪性腫瘍発症リスクが上昇するが，乳癌に対する放射線治療後では血管肉腫を生じやすいことが明らかとなっている．Rombouts ら[23)]による約3万人の乳癌患者を対照とした後ろ向き症例集積研究において，放射線治療を受けた患者における乳房/胸壁血管肉腫の発症率は 0.1%で，放射線治療を受けていない患者での発症はなかった．また発症までの期間は平均8年（3〜20年）で，乳房切除を施行した患者では乳房温存手術を受けた患者と比べて発症率が低いと報告されている．逆に，胸部血管肉腫の 50%に乳癌の診断歴があり，さらにその 72%が放射線治療を受けているとの報告もある[24)]．また，英国の統計では 2000〜2004年女性の年齢調整罹患率は，1985〜1987年と比べ有意に上昇しており，その原因として乳癌の乳房温存術後放射線療法の影響が挙げられている[5)]．なお，乳癌放射線治療後に生じる血管肉腫の約8割が皮膚原発と報告されている一方で[25)]，放射線治療歴のない散発性の乳房血管肉腫では8割が乳房実質原発とされる[26)]．

1.3 危険因子

発症危険因子として，高齢男性，紫外線曝露，リンパ浮腫（リンパ節郭清術後，放射線治療後，Milory 症候群，フィラリアなどの慢性感染症，肥満，など），放射線治療後，腎移植後や HIV 感染などの免疫抑制，遺伝性疾患（神経線維腫症1型，Maffucci 症候群，Klippel-Trenaunay 症候群，色素性乾皮症，など），動静脈瘻やシャントによる血流異常，などが挙げられる[17)27)28)]．

予後不良に関与する危険因子に関しては，一つの大きな研究において，70歳以上，壊死，腫瘍サイズ，腫瘍深達度，類上皮様の形態などが予後不良因子としてあげられている[29)]．また Fujisawa ら[30)]は複数論文のレビューに基づいて，高齢，PS 不良，大きな腫瘍径，断端陽性，組織学的高悪性度，頭皮の原発，深在性腫瘍，遠隔転移，などを予後不良因子として挙げている．一方，予後良好を示唆する因子としては手術施行例，集学的治療，術後放射線療法，などが挙げられている．

わが国では日本皮膚外科学会のアンケート調査において，70歳以上，初診時の潰瘍形成，初診時の遠隔転移，初期治療として手術を施行しなかった例，切除マージンが 1 cm 未満，化学療法非施行群，で予後が悪い傾向にあった．ただ初期治療として手術を未施行の群では遠隔転移を生じている症例や高齢者が多く含まれており，遠隔転移例を除いて再分析したところ，手術施行の有無による予後の差は無かった[14)]．

2．皮膚血管肉腫の診断

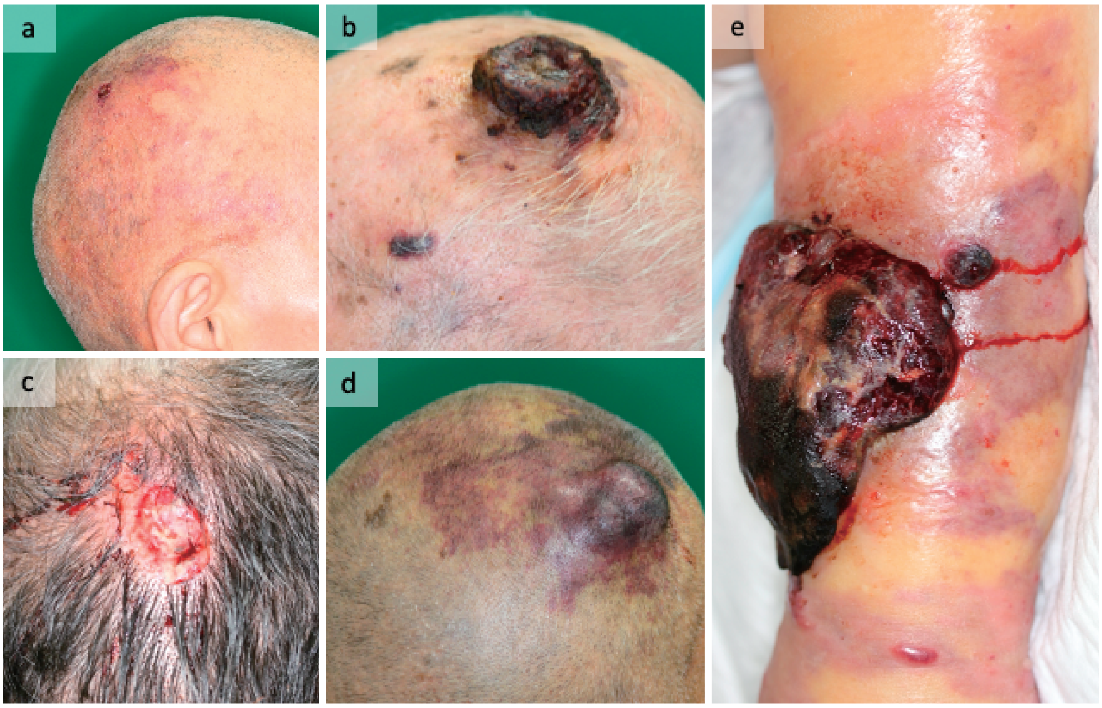
2.1 臨床所見

臨床的には浸潤や隆起のない境界不明瞭な紅斑，出血斑，紫斑として始まることが多く，初期では打ち身や外傷と区別が難しい場合もあり注意を要する．紫斑の境界は不明瞭で，組織内出血の量と時期を反映して黄褐色調（xanthochromic）〜赤色調〜紫色調となり多様である．進行すると局面や結節を形成し，しばしば易出血性となって壊死性痂皮や潰瘍を伴うようになる．さらに進行すると大型の易出血性腫瘤を形成する．紫斑性の斑状，結節性，潰瘍性病変がそれぞれ単独に出現することもあるが，多くの場合は様々な程度で混在して見られる（図 1a-d）．主病変から離れて衛星病変を認めることも多い．わが国での報告では欧米からの報告と比べて初診時に既に大型の病変を形成していることが多いが[14)31)32)]，その要因は明らかでない．多くの研究から 5 cm を超える病変では予後が悪くなることが示されており[31)33)]，受診時に大型の病変を形成していることが，わが国の血管肉腫患者の予後が欧米と比べて悪い要因の一つとして推察されている[34)]．また発症後比較的早期からリンパ行性および血行性に転移を来すが，血行性転移では肺，肝，骨などの頻度が高い．特に肺転移は頻度が高いのと同時に，血胸・血気胸などを生じやすいため直接死因となることが多い．

Stewart-Treves 症候群，慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫では，既存のリンパ浮腫を伴う上肢または下肢に易出血性の結節や浸潤を触れる紫斑が混在してみられる（図 1e）．比較的初期から，浮腫を認める肢に病変が広く散在していることが多く，頭頸部血管肉腫

図 1　血管肉腫の臨床像

a. 斑状病変
b. 結節病変
c. 潰瘍性病変
d. 斑状＋結節病変の混在（最も多い）
e. Stewart-Treves 症候群



よりもさらに病変部位の特定が困難である．

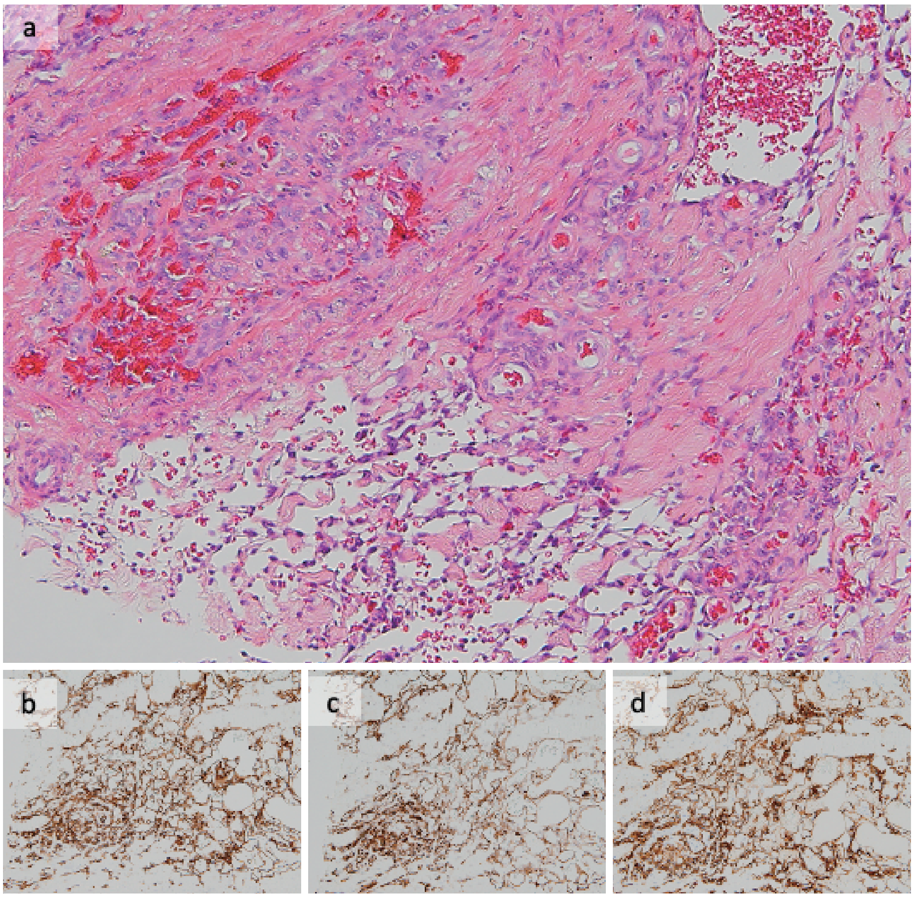
2.2 病理組織

血管肉腫は進行が早く予後も非常に悪いことから，臨床的に血管肉腫が疑われたら可及的早期に生検し，病理組織学的な診断を確定する必要がある．生検を含む外科処置により局所の病勢を悪化させる可能性があるとの意見もあるが，生検後すみやかに治療を開始することを前提に，生検を行うことが必須である[35]．

血管肉腫の組織像は発症部位による違いはなく，不規則に拡張・吻合する血管腔の増加と異型・多形な内皮細胞の増殖により特徴づけられる．ただ分化や異型性の程度は様々で，同一患者においても病変部位によって異なる所見を呈することも多い．高分化な部では一層の血管内皮で裏打ちされる拡張した脈管増生が主体で，膠原線維間での裂隙様の脈管増生，核が濃染し内腔に突出する内皮細胞，核分裂像，赤血球の血管外漏出などが手がかりとなる（図 2）．異型性に乏しい場合には反応性の血管拡張/増生や血管腫と鑑別が困難な場合があり，その際には臨床所見と合わせた総合的な診断も必要となる．特に病巣辺縁部分では，組織学的にも境界を同定しにくいことが多い．病理組織像で真皮浅層の拡張した不整な脈管構造のみで腫瘍性の増殖は見られないが，内皮細胞の核がやや大型で内腔に突出，または膨化した細胞自体が内腔に岬状に突出するような Promontory sign のような像を呈することがある（図 3a）．このような高分化な腫瘍細胞は，血管内皮細胞マーカーである CD31 または CD34 とリンパ管内皮細胞マーカーである D2-40 で共染されるので正常な血管またはリンパ管と区別できる（図 3b〜d）．なお，リンパ管も CD31 陽性となるが，その発現は血管内皮より弱く繊細なため，強い陽性であれば血管と判別可能とであり[36]，加えて周囲に赤血球の血管外漏出があればその脈管は腫瘍性と捉えられる．一方，低分化な部では大型で多型性に富む腫瘍細胞が結節状〜びまん性に増殖して管腔形成にも乏しいことが多く，他の間葉系腫瘍，造血器腫瘍や未分化転移性腫瘍との鑑別を要する（図 4）．免疫染色では，CD31，CD34，

図2　一般的な血管肉腫の病理組織

（a）HE 染色．比較的大型の紡錘形細胞が集塊となって増殖し裂隙状の管腔に赤血球が充満している（上方部分）．膠原線維間に，よりシャープな紡錘形腫瘍細胞が浸潤し，網目状の裂隙を構築し周囲に赤血球の血管外漏出が顕著である（下方部分）．免疫染色でCD31（b），CD34（c），D2-40（d）で血管およびリンパ管内皮細胞特異マーカーが共陽性．



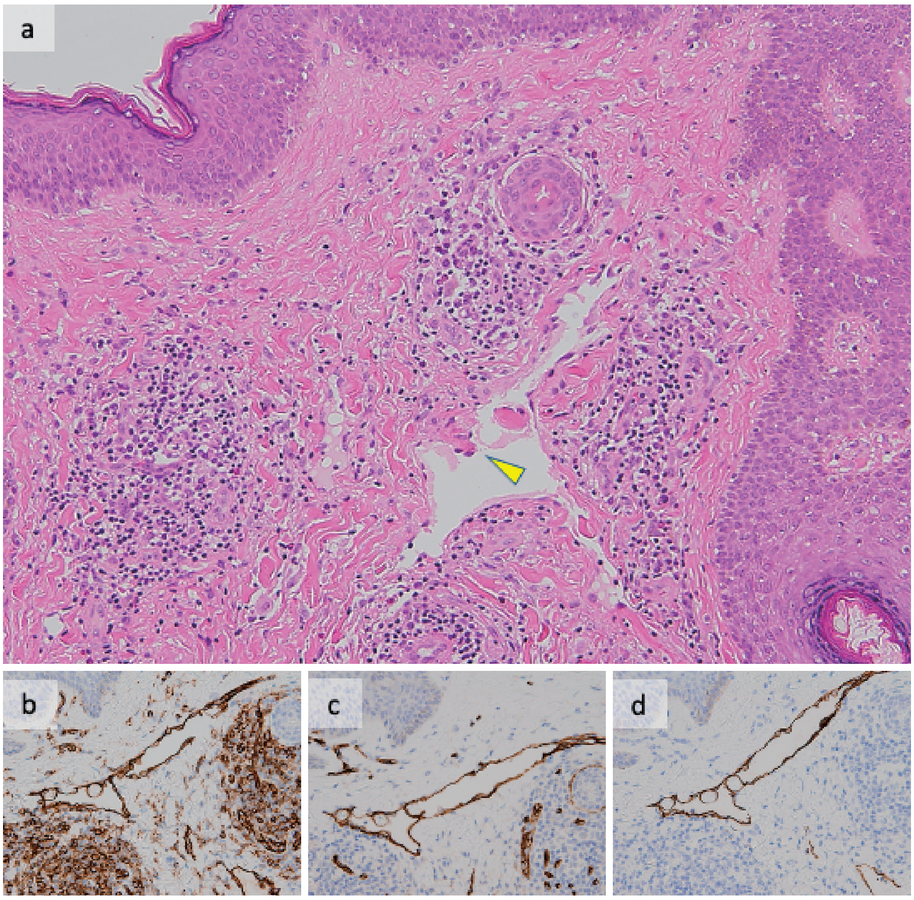
FLI-1，ERG などの血管内皮マーカーが診断上有用である[28]．また，リンパ管内皮マーカーである D2-40，Prox-1 や VEGFR-3 も陽性となることが知られている[37]．特に CD31 は感受性，特異性とも高く有用であるが，染色性は個々の症例でばらつきがあるため複数のマーカーで検討することが望ましい．CD34 は陰性または部分陽性となることが多く，D2-40 は頭部血管肉腫ではほとんど陽性となる[38]．血管肉腫が疑われる場合には，一般施設でも施行可能な Vimentin，Pan-keratin，S-100，CD31，CD34，D2-40 等でスクリーニングするとよい．なお，放射線治療後およびリンパ浮腫関連の二次性血管肉腫では MYC が陽性となることが知られており，放射線照射後の異型血管病変（atypical vascular lesion）との鑑別上有用である[39]．なお，血管肉腫の病変は組織学的には臨床的境界を超えて広がっていることが多く，好発部位の頭皮ではしばしば帽状腱膜を超えて深部方向にも浸潤する．

2.3 分子生物学的異常

血管肉腫における遺伝子異常については種々の研究がなされてきたが，最近では PTPRB，PLCG1 などの変異が一部の血管肉腫（それぞれ 26％および 9％）で見いだされ MAPK 経路の関与が推測されている[40]．また，乳癌に対する放射線照射後や慢性リンパ浮腫に生じた二次性血管肉腫では c-myc の増幅が全例に認められたと報告されている[39,41]．さらに融合遺伝子についても解析されており，Shimozono らは 25 例中 9 例の血管肉腫症例から NUP160-SLC43A3 融合遺伝子を検出した[42]．本融合遺伝子は疾患特異性が高いとされ，遺伝子異常の誘因として紫外線による DNA 損傷が推察されている[43]．

図３　稀な高分化型（斑状病変）の病理組織

（a）HE 染色．真皮浅層に不整に拡張する脈管構造．裏打ちする内皮細胞の核はやや大型であるだけで腫瘍性の増殖が明らかではないが，promontory sign のように内腔の一部が突出している（矢印）．免疫染色で CD31（b），CD34（c），D2-40（d）で血管およびリンパ管内皮細胞特異マーカーが共陽性．



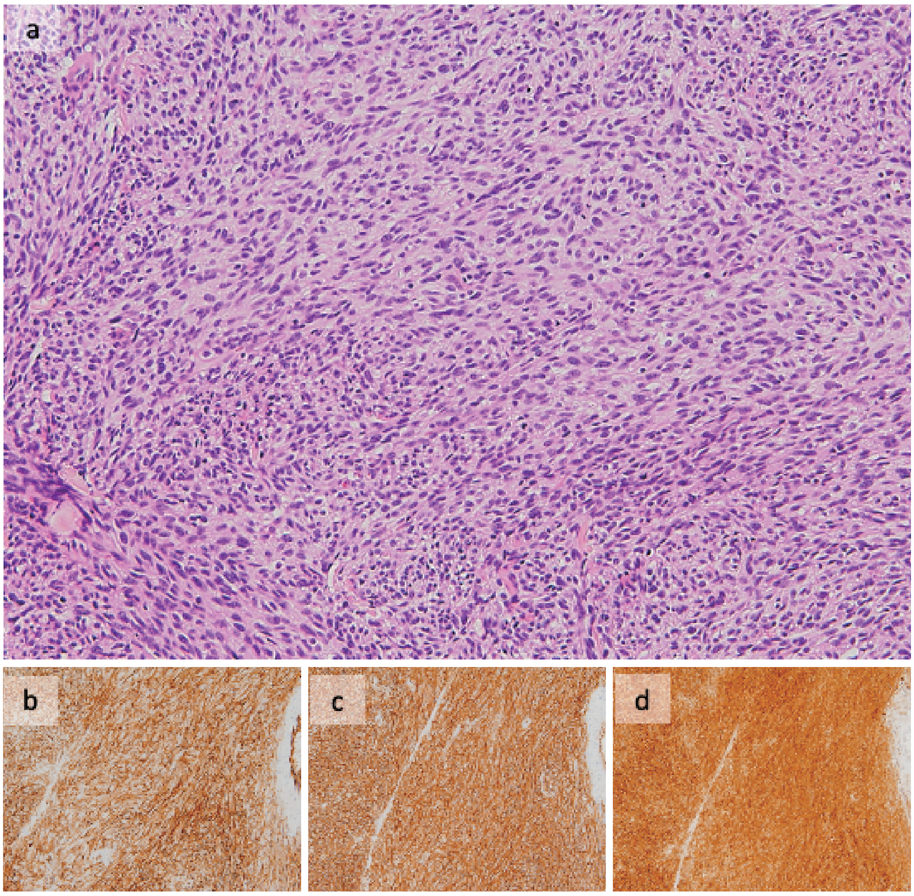
2.4 画像診断

本ガイドラインの前版である「頭部血管肉腫診療ガイドライン（2015）」では頭部血管肉腫の治療開始前の画像検索を推奨度 A，完全寛解後の画像検索を推奨度 B としている[35]．血管肉腫は容易にリンパ行性および血行性の転移を生じるため，治療方針決定および経過観察目的での画像検索が必要である．原発巣の深達度や頭部病変での骨への浸潤の有無の確認には MRI および CT により評価を行う．また種々の臓器に転移を生じうるが，頻度や生命予後への影響から特に肺転移病変の検索が重要である．スクリーニングには胸部レントゲン検査を行うが，詳細な検索には CT 検査が必要である．肺転移病変は多発性の充実性結節として描出されることが多く，薄壁嚢胞がそれに次ぐ[44]．出血性となると薄壁嚢胞内の鏡面形や血気胸の像を呈するが，結節・嚢胞周囲にびまん性浸潤影やすりガラス状陰影を呈して間質性肺炎との鑑別が難しくなることもある．肺以外では，肝臓，骨，リンパ節，等への転移が多い．施行可能な施設の制限や費用といった問題はあるが，小型の転移病巣の検出には PET/CT が有用である[45]．特に他の検査ではスクリーニングしにくい骨転移病変の早期発見や治療経過の評価に有効である．また，原発巣における FDG 集積の程度と予後の相関を示唆する報告もある[46]．

経過観察目的の画像検査の有益性や施行間隔に関しては文献的なデータがなく，患者毎に検討しているのが現状である．しかし肺転移を生じると気胸や血気胸などにより急な病状変化を来す可能性があることなどから，「頭部血管肉腫診療ガイドライン（2015）」においては暫定案として，数カ月毎の胸部 XP，3～6 カ月に一度の CT 検査が勧められている[35]．

図４　稀な未分化型結節病変の病理組織

(a) HE 染色．結節状の組織で密に紡錘形の細胞が増殖し脈管構造はみられないが，免疫染色で CD31 (b)，CD34 (c)，D2-40 (d) で血管およびリンパ管内皮細胞特異マーカーが共陽性．



3．皮膚血管肉腫の病期分類

3.1 American Joint Committee of Cancer (AJCC)/The Union for International Cancer Control (UICC) system

血管肉腫は WHO 分類において骨軟部腫瘍の血管系腫瘍に分類されるが[22]，疾患特異性は他の軟部肉腫とは大きく異なる．AJCC cancer staging manual 第８版では軟部肉腫の病期を部位と組織型で細分化しているが，皮膚血管肉腫に関しては頭頸部軟部肉腫の項目において対応する AJCC 病期分類システムがないと記載されている[47]．また，UICC TNM 分類第８版の軟部組織の項目でも“悪性度の高い肉腫である血管肉腫は，その自然経過が本文類と合致しないので除外する”と記載されており，皮膚血管肉腫にこれらの病期分類システムを当てはめるのは実際的ではないと思われる．

3.2 増澤らによる試案

上述のごとく，皮膚血管肉腫を AJCC/UICC の軟部肉腫 TNM 分類に当てはめて病期分類することは，実診療の場では現実的でない．またそれ以外にも国際的に確立した病期分類案が存在しないため，増澤らは 2003 年に本邦での実情に合わせた形の病期分類案を提示した[48]．それを改良した病期分類案および診療アルゴリズムが，頭部血管肉腫診療ガイドライン初版で公開されている[35]．本疾患の進行度とそれに対する適切な治療を選択していく上でより実診療に則するよう作製され，今後症例を蓄積検討していく上で有用である．ただ，前ガイドラインは頭部血管肉腫に限定して策定されたガイドラインであり，TNM 分類案も頭部原発を前提として作成されている点に注意が必要である．

4. 手術療法

4.1 原発巣

他の固形悪性腫瘍と同様に，血管肉腫も外科的切除が第1選択と考えられてきた[31)33)]．欧米における多くの総説やガイドラインでは，他の肉腫と同様に断端陰性の根治手術が血管肉腫治療の第一目標とされている[3)]．Shin らのシステマティックレビューでも手術を行わないことが予後不良と相関することが示され[49)]，Trofymenko らの米国の National Cancer Database を用いた皮膚血管肉腫 764 例の研究でも同様の結果が得られている[50)]．このような報告から，手術が皮膚血管肉腫において推奨される治療選択肢の一つであることに間違いなさそうである．しかしその一方で，広い切除マージンを確保した切除が必ずしもよい結果をもたらすとは限らないことを示す報告もあり[51)52)]，確定的な結論に至っていないのが現状である．

標準的な切除方法は確立していないが，切除マージン 1 cm 以下では予後不良となることが示されており[14)]，「頭部血管肉腫診療ガイドライン（2015）」においても 1 cm 以上の切除マージンが必要との見解が示されている[35)]．深部マージンについての詳述はないが，腫瘍境界が深筋膜に達していなければ深筋膜を含めて切除するのが一般的である．腫瘍が深筋膜に直接浸潤していれば，根治切除にはその下床にある組織，頭部であれば骨膜あるいは頭蓋骨外板などの切除が必要となる．頭部血管肉腫において，外板まで切除することで術後 17.5 カ月の生存期間を得たとの報告もある[51)]．しかし実際には，臨床的に一定のマージンを付けて切除しても，組織学的に断端陽性となることが多いのが実情でもある．Pawlik らは，皮膚血管肉腫 29 例のうち 18 例の術前診断が T1（$<$5 cm）であったにも関わらず，その 18 例中 11 例においては切除標本の組織学的検討で T2（$>$5 cm）と診断されたことを報告している[33)]．皮膚血管肉腫は，多中心性病変やスキップ病変を形成することも多く，その臨床（肉眼）的な境界を正確に把握することは困難である．眼瞼などの重要な構造に近接して生じた際には，十分な切除マージンを確保することはさらに困難である．実際に，切除後の局所再発は 26〜100％と幅はあるものの高率であることが示されている[31)53)～55)]．このような経験から現在では，広範切除した場合には局所再発予防目的に術後放射線療法を行うことが一般的となっている．広範囲に 50〜60 Gy 以上の術後放射線照射を行うことにより，局所コントロールと生存率の改善に寄与することが報告されている[31)33)56)]．前ガイドラインでも外科的切除と補助療法としての放射線療法が推奨されており，大型の病変では姑息的に減量目的の手術を行って放射線療法を早期に併用することも勧められている[35)]．

4.2 リンパ節

血管肉腫では早期より血行性転移を生じるため，リンパ節転移に対する外科的治療を検討した報告は少ないが，リンパ節郭清術/摘出術施行群での予後改善を示唆する報告がいくつかある[53)57)58)]．前ガイドラインにおいてもこのような報告を反映させる形で，頭部血管肉腫の原発巣が完全切除可能で所属リンパ節以外に転移のみられない症例に対して，根治的リンパ節郭清を考慮してもよいと記載されている[35)]．しかしながら報告はいずれも後ろ向き研究や症例検討であり，外科的治療が適応となる全身状態のよい症例や遠隔転移の無い症例が対象となるなど，適応症例の選択にバイアスがかかっている可能性がある．実際ごくまれに血行性転移を生じること無くリンパ行性転移を生じて進行が比較的緩徐な症例も経験するが[59)]，大多数は原発巣およびリンパ節の治療をしている間あるいは治療終了後間もなくに血行性転移を生じる．そのため，近年報告されている血管肉腫に対する薬物療法や化学放射線療法の適用・効果を考慮すると[52)]，リンパ節転移病変に対する外科的治療の選択は慎重になるべきであろう．

4.3 遠隔転移

血管肉腫に遠隔転移を生じた場合の予後は極めて悪く，その平均生存期間は 6〜8 カ月程度と短い[14)]．遠隔転移病変が単発であったとしても，それを切除することにより病勢全体を制御することは疾患の性質上困難であり，根治的な治療とはなり得ない．そのため，多くの悪性腫瘍と同様に全身的治療が優先され，遠隔転移病変に対する局所療法としての外科的治療は，侵襲の大さなどから一般的には適応とならない．血気胸を生じた症例に対して，緩和的意味合いで胸腔鏡下手術を行い症状の緩和と延命効果が得られたとの報告もあるが[60)]，後述の胸膜癒着術など他の選択肢もあるため，外科的治療を選択するかどうかは予後や手術侵襲を考慮のうえより一層慎重な判断が必要である．

5．放射線療法

5.1 原発巣

血管肉腫は放射線に対する感受性が高くはないため，過去に放射線治療のみでは予後の改善は得られないことが報告されており[11)31)61)]，局所再発率の高さから放射線単独治療は根治的というよりも緩和目的として用いられてきた．国外では拡大切除後に 50 Gy 以上の術後放射線療法を実施することは局所再発を抑制し予後の改善にも寄与すると報告されている[31)33)]．血管肉腫の症例の多くは病変境界が不明瞭なため，断端陰性を得ることが困難であることから術後再発率が高い[62)63)]．Patel らは断端陽性でも術後放射線治療を実施することで５年生存率が 41.1％と良好な結果を得たことから，断端陰性となるまでの根治的切除よりは術後の放射線治療の重要性を示している．他のいくつかの症例集積報告でも，腫瘍量の減量を目的とした局所切除を一期的に実施し早期に術後放射線治療を併用することが望ましいと結論づけている[31)33)51)54)]．

手術以外の選択肢として，本邦の多施設共同研究によれば，放射線治療とタキサン系抗癌剤と併用した化学放射線治療（Chemoradiationtherapy：CRT）群は外科的切除と放射線治療の併用群と比較し，予後が良好であったと報告されている[52)]．近年，放射線治療技術の進歩により頭頸部でも均等な広範囲照射が可能となったことや，有効な照射線量や照射範囲についても検討されており放射線治療は血管肉腫の原発巣に対する根治的治療の主軸となっている．

照射線量については，以前から総線量が多い方が局所コントロール良好であることは報告されてきた[11)]．血管肉腫に対する標準的な線量・分割法については未だコンセンサスは得られたものはないが，2012 年に Ogawa らが放射線単独治療の 25 例中，総線量 70 Gy 未満で 11 例中４例に照射野内再発を認めたが，70 Gy 以上の 14 例で照射野内再発はみられなかったと報告しており[56)]，藤澤らも総線量 70 Gy 未満の CRT では奏効率が低下する可能性があることから 70 Gy を目標とし完遂する重要性を述べている[64)]．頭頸部を構成する組織の耐容線量が 60〜70 Gy であることから[65)]，血管肉腫の目標総線量を 70 Gy とするのは妥当と言える．

また放射線治療はタキサン系抗癌剤との併用で放射線感受性が増大することが報告されており[66)]，抗腫瘍作用の相乗効果が期待できる一方で急性放射線皮膚障害もより強く出現する傾向がある[67)]．皮膚障害の程度は薬剤投与量に比例するため[68)]，タキサン系抗癌剤による CRT 実施の際は放射線皮膚炎を極力抑え，回復を早めるために抗癌剤の減量または抗癌剤一時休止を検討するほうがよいと考えられる[64)]．

また放射線皮膚炎に対する局所処置として，洗浄，アズノール®軟膏による保湿を中心とした基本処置を徹底することで症状緩和，回復を早める工夫も必要である[69)]．

高線量の放射線療法を実施するにあたり，注意すべき晩期皮膚有害事象として壊死性潰瘍がある．頭部広範囲照射でしばしば毛細血管拡張を認め再発病変との鑑別を要することがあるため注意が必要である．再発病変であれば経時的に増大傾向となるが，毛細血管拡張は不変もしくは消退傾向となることがあるため，まずは経過観察をする方が良い．70 Gy 前後の放射線照射部位からの皮膚生検は難治性潰瘍を生じるリスクがある．

照射範囲について，血管肉腫の放射線治療における一番の問題点は照射範囲の設定である．外科的切除と同様，病変が多中心性に非連続に分布することが多い血管肉腫では，まず腫瘍の進展範囲が肉眼的に確認できる領域（gross tumor volume：GTV）を頭部では全剃毛をした上で確認する．また，不明瞭だが臨床的に進展が疑われる領域（Clinical target volume：CTV）については必要に応じてパンチ生検を実施して病変か否かを判断する．ただし病変範囲を正確に把握することは臨床的にも病理組織学的にも困難であることが多い[11)33)]．とくに非連続性に分布しているような斑状の紫斑性病変では，皮膚生検によっても少量の赤血球血管外漏出とやや核が大型の内皮細胞で構築される不規則な拡張した血管腔を認めるのみで病理組織学的にも判断が難しい．このような場合は，margin は広めに CTV より３cm 以上に設定するとよい．しかし，病変が前額や眼周囲に及ぶ場合には，視力障害・皮膚硬化による眼裂狭小などの晩期放射線障害の懸念から，margin を十分にとりにくいことがある．Margin を譲歩するか照射線量を部分的に抑えるかは，病変の浸潤程度と年齢，予後などを考慮して検討する必要がある．

照射方法について，従来は頭頸部に好発する血管肉腫に対する放射線照射方法として 8〜10 MeV の電子線照射が一般的であり，病変が広範囲におよぶ場合は複数面に分割して多面照射を行ってきた．しかし，頭頸部病変に対する電子線照射の問題は，頭部が球体状

の局面を呈するため平面部照射と比較して辺縁部で線量の減弱がみられること，多面照射の場合に一回の照射に時間と労力を要すること，そして境界領域において照射線量の不均一が生じやすいことが挙げられる．そのため，最近では特に球状の頭部に広範囲に病変が見られる症例に対しては，強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy：IMRT）が用いられるようになってきている．IMRT とは，三次元原体照射（3DCRT）の進化形で通常の高エネルギー X 線を多方向から空間的・時間的に不均一に照射することにより標的病変への線量集中性と均一性を高める手法である．国内では2000年ごろから数施設で臨床応用が開始され，2008年より頭頸部腫瘍，前立腺癌，中枢神経系腫瘍に対して保険適応となり，2010年4月から全ての限局性固形悪性腫瘍へ適応が拡大された．現在では国内で約200施設がIMRT機器を保有しており，各施設で血管肉腫に対しても使用されている．病変が広範囲に及ぶ血管肉腫症例では電子線治療と比較して標的病変に対して均一照射が可能で1回の治療時間もかなり短縮される．ただし，IMRT では治療計画に1週間程度の日数を要することが多く，治療開始可能時期は電子線照射のほうが早い．また広範な病変に対する照射方法として，X 線と電子線による側方光子-電子法（lateral photon-electron technique：LPE）[70]による全頭皮照射や高線量イリジウム線源による全頭皮モールド照射[71]の報告がある．

5.2 リンパ節

血管肉腫は多くの症例で肺，肝臓や骨に遠隔転移を認めることから血行性転移が主と考えられているが，初診時および経過中に所属リンパ節転移を20～27%[64)72)73]に，剖検時に確認されたリンパ節転移は34.5～46.7%[74)75]と比較的高率にみられる．所属リンパ節の予防照射による予後改善についてはエビデンスがなく，実施の是非については結論がでていない．しかし，転移が認められた所属リンパ節に X 線 60 Gy 照射後2年の完全奏効を維持したとする報告例[73]もあり，所属リンパ節転移に対する放射線照射は治療選択肢の一つとなりうる．

5.3 緩和的照射

初診時にすでに遠隔転移をきたしている場合，または高齢，基礎疾患などで集学的治療の実施が困難である場合において，緩和的放射線治療は患者の生活の質（Quality of life：QOL）を維持するために有効な手段である．一般的に血管肉腫は，急速に出血性の病変が拡大し，頭部では顔面の感覚器に及ぶと著しいQOLの低下をきたし，凄惨な状態となりうる．易出血性の表在の病変が拡大すれば，自宅または入所施設，近医での処置が困難となることが予想されるため，局所病変の制圧は最も重要な課題であり，緩和的照射を積極的に検討する必要がある．山本らは90歳以上の頭部血管肉腫3例に対して，電子線を用いた放射線単独治療で総線量 70 Gy/28 回照射を行った結果，重篤な急性放射線皮膚障害を生じることなく，全例局所再発を認めなかったと報告している（観察期間 6～24 カ月）[76]．他方で 40 Gy 以下の総線量では比較的早期に再発を経験することがあり，これでは緩和目的の局所制御が達成できない．よって，血管肉腫に対する緩和的放射線照射では，総線量を減量するのではなく眼，耳などの感覚器に近い病変部の照射野マージンを譲歩し，化学療法を併用しない単独局所治療であれば，総線量は 50 Gy 以上を目標としたほうが良いと考える．

6．化学療法

血管肉腫に対する化学療法として1970年代から行われるようになったアドリアマイシン（ADM），ダカルバジン（DTIC），CYVADIC 療法（シクロフォスファミド＋ビンクリスチン＋アドリアマイシン＋ダカルバジン）が主体であったが，治療効果は不定でとくに多剤併用療法では重篤な骨髄抑制や消化器症状，感染症の副作用が多く，また ADM では心筋障害による治療死の報告もみられ，高齢発症の血管肉腫への使用は困難を伴った[77]．1999年に Fata らが頭頸部血管肉腫9例にパクリタキセルを投与し89%の奏効率を報告[78]した．以降，本邦でタキサン系抗がん剤であるドセタキセル（DTX），パクリタキセル（PTX）で有効例が報告され，2008年に海外で血管肉腫に対するパクリタキセルの効果を検討する第II相臨床試験（ANGIOTAX 試験）[79]が30例の血管肉腫を対象として実施され，奏効率18%，皮膚原発に限ると奏効率が89%であった．これにより National Comprehensive cancer network（NCCN）の血管肉腫診療ガイドラインで PTX の単独投与が推奨されるようになり，本邦では2011年10月に公知申請により PTX が保険適応となり，現在では血管肉腫治療の第1選択薬となっている．タキサン系抗がん剤以外には，パゾパニブ，エリブリン，トラベクテジンが2012年以降次々に悪性軟

部腫瘍に対する治療薬として保険適応となったが，血管肉腫に対する有効性についてはいずれもエビデンスに乏しい．よってDTXも含めていずれが第2選択薬として最も有用であるかの結論にはいまだ至っていないのが現状である．新規治療薬の詳細についてはクリニカルクエスチョンの項を参照されたい．

6.1 遠隔転移のない皮膚血管肉腫の初期治療における化学療法の役割

血管肉腫の初期治療における化学療法は，単独療法での根治的治療としては限界があると考えられ，外科的切除また放射線療法による局所療法との併用療法として実施されることが多い．日本皮膚外科学会グループスタディーが行った血管肉腫のアンケート調査（2000～2009年）で260例の生存分析を行った結果，107例の化学療法施行群で有意に生存期間の延長がみられた[14]．これは集学的治療のひとつとして施行された結果であり，また手術や放射線療法の補助療法として短期間投与で終了するよりも継続して実施した症例の予後が改善されることが報告され[75][80]，継続化学療法が局所再発や遠隔転移の予防となりうる可能性を示した．2014年にFujisawaら[64]の多施設共同後方視的研究で16例のタキサン系抗がん剤（DTX16例，PTXへ変更が1例）＋放射線治療併用群と12例の外科的切除＋放射線治療併用群の比較でタキサン併用群において有意に5年生存率が良好であり（$p<0.01$），且つタキサン併用群の中でも継続化学療法を実施した9例は継続しなかった7例より局所転移と遠隔転移の発生が少なく，予後が良好な傾向を示した（$p=0.07$）．Itoら[81]によっても43例の頭頸部の皮膚血管肉腫のうち，タキサン系抗がん剤による継続化学療法を実施した19例は非実施群と比較して疾患特異的生存率と無症候生存率が有意に良好であったと報告されている．なお，化学放射線治療や化学療法の継続についてはクリニカルクエスチョンの項を参照されたい．

6.2 単剤化学療法

（1）パクリタキセル（Paclitaxel：PTX）

タキサン系抗がん剤の一種であり，細胞骨格を構成する微小管に結合して重合促進，安定化させることで細胞分裂を阻害し抗腫瘍効果を示す．1999年にFataらが頭頸部皮膚血管肉腫9例に対してPTXを投与し，奏効率が89%（CR4例，PR4例）と報告[78]し，2008年にはPenelらによる切除不能の血管肉腫に対する第II相ANGIOTAX試験[79]の結果をうけ，Soft tissue sarcomaのNCCNガイドラインではAngiosarcomaに対する化学療法としてPTXが挙げられており，本邦で抗がん剤として唯一「血管肉腫」に保険適応を取得している．血管肉腫に対するPTXの投与量は，添付文書上B法「100 mg/m2を週1回6週連続し少なくとも2週休薬しこれを1クールとして投与を繰り返す.」となっているが，この設定の妥当性については公知申請の際にANGIOTAX試験[79]他，国内外の使用実態から，本薬55～100 mg/m2の1週間隔投与での本薬の有用性は医学薬学上公知であると判断され，すでに乳がんで承認されているB法に合わせたと思われる．しかし頭部血管肉腫では70歳以上の高齢者が多いこと，放射線治療と併用する場合にタキサン系抗がん剤の相乗効果により急性放射線皮膚障害が出現しやすくなること，また化学療法を長期に継続することを考慮すると，B法の継続は現実的に不可能なことが多い．藤澤ら[64]の報告では，PTXを放射線治療と併用した際に70～80 mg/m2投与の5例中3例に重篤な有害事象が生じ目標総線量に到達できなかったが，50～60 mg/m2に減量した7例では重篤な有害事象を認めず放射線治療を完遂できたと報告している．よって投与量は患者の状態により適時減量しANGIOTAX試験[79]やFujisawaらの報告[52]にあるように4週を1クールとし，day1, 8, 15に投与するweekly療法ないしはday1, 15と隔週投与のbiweekly療法で維持するのが妥当と思われる．PTXの動注に関しては有効性の報告もあり[82][83]，とくに四肢に生じる血管肉腫であるStewart-Treves症候群では病巣へ選択的投与することにより高い治療効果と有害事象を軽減できる可能性がある[84]．

PTXの一般的な有害事象としては用量依存性に血液毒性が生じうるが，低用量の継続化学療法においては主に軽度の末梢神経障害と下肢浮腫などがみられる程度であり，忍容性が高い薬剤である．しかし，アナフィラキシーショックが多い薬剤であるため[85]，特に初回投与開始直後はバイタルなどのモニタリングが必要である．同じタキサン系抗がん剤のDTXではPTXよりアナフィラキシーの出現頻度は低く，PTXでアナフィラキシーを生じた3症例でDTX投与が可能であったとする[86]一方で，両者でアナフィラキシーが生じた報告もあり注意が必要である[87]．

（2）ドセタキセル（Docetaxel：DTX）

同じタキサン系抗がん剤であるDTXは頭頸部癌に保険適応があったため，2000年代にはPTXより先に

血管肉腫に対して頻用されていた．PTX に比べて 10 倍以上の血管新生抑制効果がある[88]．Nagano ら[89]は 9 例の血管肉腫に対して DTX 25 mg/m2 を weekly で投与し，奏効率が 67%（CR2 例，PR4 例）とその有用性を報告している．有害事象としては好中球減少や末梢神経障害は問題にならなかったが，放射線治療を併用した 3 例で重度の放射線皮膚障害がみられたとあり，PTX 同様放射線治療効果を増強させるため併用時には注意が必要である．山本ら[80]は頭部血管肉腫 12 例で拡大切除と電子線照射実施後，DTX（25 mg/m2）weekly 療法を継続した 5 例の平均生存期間 23.6 カ月であり，化学療法を未施行 4 例と転移出現後に化学療法を実施した 3 例の平均生存期間 7.6 カ月と比較し，明らかに生存期間の延長がみられたと報告している．しかし，weekly 療法での使用は比較的高率に間質性肺炎や胸水貯留などの副作用が出現することが報告されており[90]，近年 DTX は triweekly ないしは monthly 療法（50〜60 mg/m2）で使用されることが多くなった[64]．DTX を monthly で使用した際に weekly より 1 回投与量が多くなり，高齢者の多い血管肉腫では高頻度に重篤な好中球減少が出現するため，同じタキサン系でも保険適応がある weeklyPTX 療法のほうが有害事象の点からも使用しやすいこともあり，かつては第 1 選択薬であった DTX であるが，現在では第 2 選択薬以降として使用されることが多い．

（3）ドキソルビシン塩酸塩（Doxorubicin：DXR）

アントラサイクリン系抗がん剤の一つで慣用名がアドリアマイシン（Adriamycin：ADM. 製品名：アドリアシン®）で，悪性骨軟部腫瘍に対してアルキル化剤のイホスファミドとの併用で本邦では保険適用がある．ADM による心機能低下，心不全，心筋症は累積投与依存性に発現頻度が上昇し最終投与終了後から 1 年間の出現頻度は 3〜26％とある[91][92]ため，総投与量は 500 mg/m2 を超えてはならない．ドキソルビシン塩酸塩をリポゾーマル化したリポゾーマルドキソルビシン（Pegylated liposomal doxorubicin：PLD. 製品名：ドキシル®）は本邦では卵巣癌と HIV 関連カポジ肉腫のみに保険適応である．国外で 117 例の転移性血管肉腫症例で PTX（80 mg/m2：day1，8，15. 1cycle 28day）vs. ADM（60〜75 mg/m2：day1. 1cycle 21day）の単剤投与で比較検討されており，PTX 群 75 例で奏効率が 53%（CR 13%，PR 40%）vs ADM 群 34 例で奏効率が 29.5%（CR 6%，PR 23.5%）で PTX がより有効性が高い結果となった[93]．また PTX 群と ADM 群の無増悪生存期間中央値と全生存期間中央値はそれぞれ 5.8 カ月 vs 3 カ月，10.3 カ月 vs 5.5 カ月であり，患者背景は PTX 群のほうが高齢（67.4 歳 vs 57.4 歳）で，皮膚原発症例が PTX 群 33.5%，ADM 群 7% と母集団に偏りがあるが，PTX 群で有意に生存期間が延長したと報告されている[93]．

（4）ゲムシタビン（Gemcitabine：GEM）（保険適用外）

GEM は含フッ素ヌクレオシドの一種で代謝拮抗薬に分類される抗がん剤である．非小細胞肺癌，膵癌，胆道癌など，再発・難治性の悪性リンパ腫に適用がある．血管肉腫に対しては 2012 年に Stacchiotti ら[94]は進行性転移性の血管肉腫 25 例（うち皮膚血管肉腫 4 例）に weekly GEM 療法（1,000 mg/m2）を実施し奏効率が 68%（CR 2 例，PR 14 例）で無増悪生存期間中央値が 7 カ月と良好な成績を報告している．

6.3 多剤併用療法

（1）MAID 療法（保険適用外）

多剤併用の MAID（mesna, ADM, ifosfamide dacarbazine）療法が進行期の悪性軟部腫瘍に対する Elias ら[95]の報告で 4 例の血管肉腫にも投与され奏効率 50% であった．国内では，完全切除不能と判断された 70 歳未満の血管肉腫患者において第一選択として MAID 療法を実施し，いずれも PR が得られたとの報告が散見されている[95)〜97]．ただしこの多剤併用化学療法では grade 3 以上の骨髄抑制が報告されていることから，眼囲などの重要臓器に腫瘍が隣接浸潤していて完全切除が困難な症例で，基礎疾患が少なく全身状態が良好な（performance status 0〜1）比較的若い症例（70 歳未満）で MAID 療法が治療選択肢の一つとなると述べている[97]．

（2）GD 療法（保険適用外）

ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法であり，本邦では GEM，DTX とも悪性軟部肉腫の進行期に対しての保険適応は認められていないが，NCCN の soft tissue tumor のガイドラインに記載があること，米国のランダム化第 II 相試験では[98]悪性軟部肉腫の限局例に対する補助化学療法として ADM＋IFM（AI）療法と GD 療法（GEM 900 mg/m2：day1.8，DTX 100 mg/m2：day8）の比較で，OS および DFS が GD 療法のほうがより良好な結果だったと報告されたことから，本邦でも悪性軟部肉腫を扱う診療科で日常診療に頻用されているのが現状である．血管肉腫に対しては 2004

年にLeuら[99]がGD療法（GEM 675 mg/m2（day1, 8），DTX 100 mg/m2（day8））を実施した35例の肉腫患者について報告しており，そのうち血管肉腫は4例で，CR 2例，PR 1例，SD 1例の結果であった．35例の肉腫患者のうちCRが認められた5例中2例が血管肉腫であったことは，悪性軟部肉腫の中でも血管肉腫は特に良好な結果であったと言える．他にも国内外でGD療法を実施した皮膚血管肉腫の有効例の報告[100)～102)]が散見されている．有害事象については，前述の第II相試験においてGD療法はAI療法より発熱，倦怠感など全身症状が多く血液毒性が少ないが，薬剤の減量がAI療法で27%であったのに対しGD療法で約50%に必要であったと報告しており[98]，高齢者の血管肉腫に使用する場合に用量設定は慎重に行う必要があると考えられる．現在，国内で進行中の高悪性度非円形細胞肉腫に対するAI療法とGD療法による補助化学療法ランダム化第II/III相試験（JCOG1306）における用量設定はGEM 900 mg/m2, DTX 70 mg/m2となっているが，その他の悪性軟部肉腫より高齢者の多い血管肉腫では更に減量が必要かもしれない．

7. 免疫療法

7.1 インターロイキン-2

インターロイキン-2（IL-2）はT細胞増殖因子でありIL-2レセプターを介してT細胞，NK細胞の増殖・活性化やリンホカイン活性化キラー細胞（LAK細胞）を誘導するサイトカインであり[103]，1980年代から米国で種々の悪性腫瘍に対する免疫療法として臨床応用が期待されていた．その副作用としての血管内皮細胞障害性に注目し1988年に血管内皮系腫瘍である頭部血管肉腫に対するIL-2局所投与が実施され，著効例が報告された[104]．このあと2種のリコンビナントIL-2（TGP-3およびS-6820）による第II相試験[105)106)]が行われ，それぞれのIL-2の奏効率は44%（7/16例）と46.2%（6/13例）であり，1992年3月に血管肉腫への保険適用が認められた．投与方法の比較では点滴静注（5例），局所投与（7例），動注（1例）のそれぞれの奏効率は40%，57%，100%で，点滴静注よりも局所投与または動注により高い効果があり[106]，さらに投与方法も選択的動注や持続法以外にワンショット動注療法も考案され，10例以上の有効例が報告された[107)～112)]．また局注投与はIL-2単独で斑状型病変には奏効するが，結節・潰瘍病変には奏効しにくいため，結節・潰瘍病変のみ切除した上でIL-2投与を行うことが推奨されている[113)～115)]．局注投与での副作用は軽微で，主に発熱・悪寒・消化器症状・好酸球増多などで，減量・休薬で改善する．全身投与では，毛細血管漏出症候群による胸水などの体液貯留，体重増加や循環血漿量の減少による血圧低下が投与開始1～2週間で発現することがあり，注意して観察する必要がある．

1990年代から2000年前半にかけて，IL-2による免疫療法は主に外科的治療との併用療法として多くの治療報告がなされてきたが，近年放射線治療や新規抗がん剤の登場により血管肉腫治療の主軸から遠のいている．理由としては，著効する初期診断例が少ないことに加え，局注時の痛みや連日投与など患者負担が大きいこと，また動注では頭頸部血管肉腫でカテーテル留置部位の選定技術の難易度[112]などが挙げられる．さらに当時局所投与にも保険適応のあったセロイク®が販売中止となり，現在唯一使用できるイムネース®は点滴静注のみ保険適応であるため，局注・動注などの保険適応外投与はインフォームドコンセントに基づき実施施設で承認を得る必要があることなどが大きな障壁となっている．

しかしながら，IL-2は血管肉腫に対する有効性が証明されている数少ない治療選択肢の1つである．血管肉腫の治療戦略におけるIL-2の活用法としては，現在局所治療の主軸である放射線治療が組織耐用線量の問題から治療機会は原則初回に限られるため，遠隔転移のない初期病変であれば，結節部切除と病変部へのIL-2局注・点滴静注も治療選択肢のひとつとなり寛解例の報告もある[116)117)]．さらに対応が困難な肺転移によって生じる血気胸に対して，IL-2の胸腔内投与が一次的ではあるが改善したと報告されている[118)～120)]．

7.2 Lymphocyte Activated Killer（LAK）療法

LAK細胞を用いた養子免疫療法とは，患者末梢血分離リンパ球をIL-2で誘導し，大量培養されたLAK細胞をIL-2とともに病変部へ投与する方法で，血管肉腫に対してもIL-2単独の第II相試験の奏功率40～44%と比較し，IL-2/LAK療法は10例の患者に対し奏効率70%と良好な成績であった[121]．しかし，費用や準備期間を要すること，治療効果発現までに時間がかかることなどから実施可能施設も限られ，さらに2003年のDPCによる包括的診療報酬制度が導入されてからはより実施が困難となっている．

8．新規治療薬

進行期の軟部肉腫（STS）に対してマルチキナーゼ阻害薬である分子標的薬パゾパニブが国際共同第 III 相臨床試験（PALETTE study）[122]にてパゾパニブ投与群がプラセボ群と比較して統学的有意差をもって無増悪生存期間を延長させた（4.6 カ月 vs 1.6 カ月）ことから 2012 年 9 月に悪性軟部肉腫に対して保険適応となり，その後 2015 年 9 月にトラベクテジン，2016 年 2 月にエリブリンがいずれも悪性軟部肉腫に対する第 2 選択薬として保険適応となった．血管肉腫に対しても使用することが可能であるが，まだ国内外含めて症例報告が散見されるのみであり，これらの治療効果についてのエビデンスが少なく，タキサン不応の進行期血管肉腫に対する第 2 選択薬としてドセタキセル，パゾパニブ，トラベクテジン，エリブリンのいずれが適切かについて，優劣をつけるには根拠に乏しいため今後の症例集積が待たれる．

8.1 化学療法

（1）エリブリン

エリブリンはクロイソカイメンから抽出されたハリコンドリン系の微小管ダイナミクス阻害剤である．EORTEC が STS に対するエリブリンの第 II 相臨床試験[123]，その後の大規模第 III 相臨床試験[124]とともに国内の第 II 相試験[125]の結果を受けて 2016 年 2 月に STS で保険収載されたが，いずれの臨床試験も脂肪肉腫や平滑筋肉腫などが主体で血管肉腫は含まれていないか結果についての分析は明記されていない．その後，2019 年に本邦で市販後調査として報告された 256 例の進行期 STS 中 14 例の血管肉腫が含まれており，そのうち予後解析された 12 例では PR 1 例，SD 2 例（11 週以上の SD は 1 例のみ）の結果であった[126]．そして 2020 年にタキサン不応の進行期皮膚血管肉腫 25 例（頭部 92%）に第 II 選択薬以降でエリブリンを投与した国内外初の多施設共同前向き観察研究6[127]が本邦で実施され，7 週時点の疾患コントロール率（disease control rate：DCR）は 52%（PR20%，SD32%）であり，治療開始 13 週および 6 カ月後の DCR はそれぞれ 50%，27.3% であった．また全生存期間（OS）は 8.6 カ月，無増悪生存期間（PFS）は 3 カ月であったと報告されている．有害事象として血液毒性が 84% と最も多く grade3/4 以上は好中球減少 24%，発熱性好中球減少 12%，貧血 12% と白血球減少 4% であった．間質性肺炎は 12%（3 例）に認められたがいずれも grade1 または 2 であった．25 例中 14 例（56%）が有害事象のために投与量を減量，11 例（44%）が投与の延期を経験した．治療関連死はなかった．エリブリンの悪性軟部肉腫対象の国内第 II 相臨床試験（国内 217 試験）では血液毒性が主たる有害事象であり差異はなかった[128]．投与方法は 1.4 mg/m2 を 2～5 分で点滴静注する．週 1 回 2 週連続投与し 1 週休薬する 3 週で 1 サイクルとする．血管肉腫に対する点滴抗癌剤で最も投与時間が短い点では患者負担が少ないといえるが，高齢者が多い血管肉腫では前述のように高頻度に出現する骨髄抑制に注意が必要である．

（2）トラベクテジン

トラベクテジンはカリブ海産のホヤから単離されたアルカロイド化合物であり，腫瘍細胞 DNA 修復抑制や転写因子の機能阻害，アポトーシスの誘導などにより抗腫瘍作用を示す．染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部肉腫患者を対象とした国内第II相比較試験[129]で CR 0%，PR 8.1%，SD 56.8%，PD 18.6%，評価不能 16.2% であり，best supportive care 群と比較して有意に全生存期間と無増悪生存期間の延長を認めた．副作用発現は grade 3 以上が 91.7% と高く，骨髄抑制，肝機能障害，消化器症状などが報告されている．投与方法は中心静脈から 24 時間投与後，20 日間休薬しこれを 1 サイクルとする．2015 年 11 月に STS に対して保険適用となり血管肉腫でも使用が可能となっているが，国内，国外臨床試験に血管肉腫患者はいずれも含まれておらず，国内外での報告例もないため血管肉腫に対する治療効果は不明である．

8.2 分子標的薬

（1）パゾパニブ

進行期悪性軟部肉腫 364 例を対象として無作為二重盲検の国際共同第 III 相臨床試験（PALETTE 試験）[122]にてパゾパニブ投与群がプラセボ群と比較して統学的有意差をもって無増悪生存期間を延長させた（4.6 カ月 vs 1.6 カ月）結果によりパゾパニブは悪性軟部肉腫に対する治療薬として 2012 年 6 月に保険収載された．しかし，この臨床試験に血管肉腫は 6 例エントリーしているが詳細記載がないため効果は不明で十分なエビデンスがなかった．2017 年に欧州癌研究機関（EORTEC）が PALETTE 試験を含む第 II/III 相臨床試験として 40 例の血管肉腫（うち頭頸部は 6 例）に対して CR は 0%，PR，SD，PD がそれぞれ 20%，17.5%，57%，

疾患コントロール率が37.5%，無増悪期間中央値3カ月の結果を示した[130]．また，国外の多施設共同症例集積研究（SPIRE試験）[131]で211例の悪性軟部肉腫のうち血管肉腫は16例含まれており，その疾患制御率は38%で横紋筋肉腫の45%（20/45例），滑膜肉腫の54%（13/24例）より低い傾向がみられた．本邦ではKitamuraら[132]の頭部血管肉腫8例で疾患制御率が25%（SD 2例のみ），無増悪生存期間中央値が1.81カ月であったことから，明らかな臨床的な効果を認めなかったと報告している．他方，Fujiwaraら[133]は血管肉腫10例（頭部8例他2例）の疾患制御率は70%（CR 1例 PR 5例 SD 1例）で無増悪生存期間中央値は4カ月（2～10カ月）とKitamuraらの報告より良好な結果を報告している．この2つの報告で，患者年齢中央値が80歳 vs 75歳と前者のほうが高齢であるなどの違いはあったものの，原発巣部位については後者に非頭部2例が含まれていたがこの2例を除外しても無増悪生存期間中央値は4カ月と変わらなかった．その他の違いとして，パゾパニブの初期投与量が前者では400 mgまたは600 mgで開始されていたのに対して，後者はほとんどの症例が800 mgから開始していた．しかし，初期投与量を400 mgから開始したいくつかの症例報告をまとめると無増悪生存期間中央値は5～9カ月でCR 1例，PR 3例[134][135]であり，一概に初期投与量が効果発現に関与しているとも断言できない．悪性軟部肉腫と同様にパゾパニブが保険適用となっている腎細胞癌で治療効果とパゾパニブの血中濃度のトラフ値が低い症例で無増悪生存期間が有意に短いことが報告されている[136]．パゾパニブは肝で最も発現量が高いチトクローム P450（CYP）3A4によって代謝されるためCYP3A4阻害剤及び誘導剤はパゾパニブの薬物動態に影響を及ぼす．本剤の血中濃度はケトコナゾールなどのCYP3A4阻害剤やパクリタキセル，ラパチニブとの併用では上昇し，カルバマゼピンなどのCYP3A4誘導剤やプロトンポンプ阻害剤との併用で低下させる他，CYP3A4で代謝される薬剤と併用した場合には代謝反応の競合阻害が生じる可能性がある．CYP3A4は個体差・人種差が大きいこと，また血管肉腫では高齢者が多いため多数の常用薬剤や肝代謝能力の生理的低下など，多因子的にパゾパニブの血中濃度に影響を及ぼすことに注意が必要である．国内外においてこれまでにパゾパニブに関しての前向き試験の結果はないが，本邦ではタキサン系抗がん剤不応の進行期血管肉腫に対する非ランダム化検証的試験（JCOG1605, JCOG-PC血管肉腫）と，国外では進行期血管肉腫患者に対してパゾパニブとTRC105（カロツキシマブ）併用とパゾパニブ単独投与の第III相比較試験（TAPP血管肉腫試験）が開始されている．TRC105とは腫瘍血管および血管肉腫細胞のいずれにも強発現しているエンドグリンに対するモノクローナル抗体であり，パゾパニブのVEGFR阻害作用を補完する可能性が期待されている．

（2）その他の国内未承認薬（2020年7月現在）

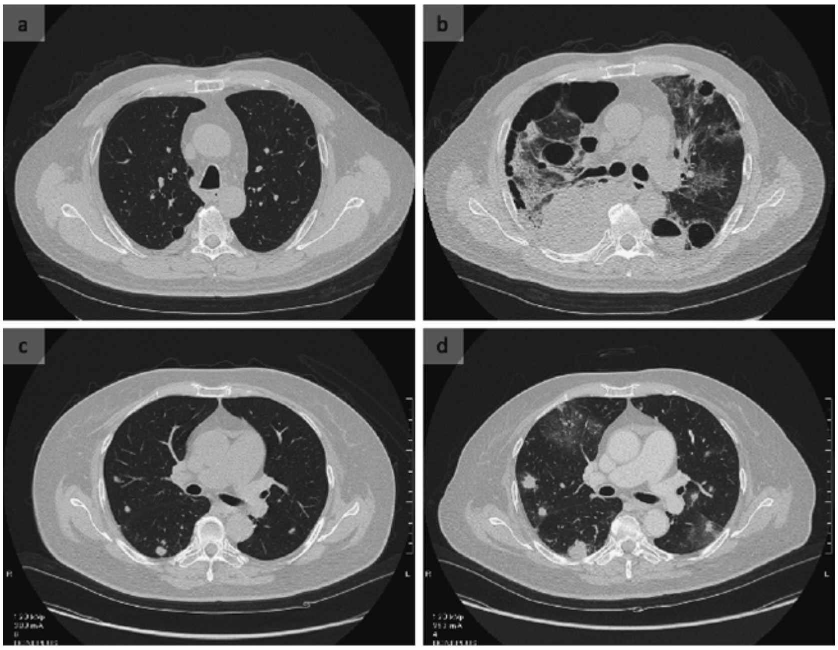
ベバシズマブは抗VEGFヒト化モノクローナル抗体で国内では進行期の子宮癌，非扁平上皮非小細胞肺癌ではパクリタキセルなどと併用で使用される．米国で行われた30例の進行期血管肉腫（類上皮血管肉腫7例を含む）のベバシズマブ単独第II相臨床試験[137]では疾患制御率は63%（PR 13%，SD 50%）で無増悪生存期間中央値は12.4カ月であり，一方マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ単独第II相臨床試験[138]では122例の悪性軟部肉腫中37例の血管肉腫（うち頭頸部10例）について疾患制御率は70%（CR 2.7%，PR 10.8%，SD 56.8%）で無増悪生存期間中央値は3.8カ月と報告している．無増悪生存期間中央値の差については，ベバシズマブ投与試験では比較的進行の緩やかな類上皮型血管肉腫が7例含まれていることに起因した可能性が示唆されている[137]．その後，ベバシズマブではPTXとの併用群とPTX単独群との無作為第II相臨床比較試験が51例の血管肉腫で行われたが，単独群と併用群で差は無く，PTXへのベバシズマブ併用の効果は認めないという結果となった．さらにgrade 3/4の有害事象は単独群と併用群でそれぞれ11.1% vs 41.7%と併用群で有意に増加した[139]．

8.3 免疫チェックポイント阻害剤

2014年に悪性黒色腫に対してニボルマブが本邦で世界に先駆けて保険収載されたことを皮切りにペンブロリズマブ，イピリムマブといった免疫チェックポイント阻害薬により進行期悪性黒色腫患者の予後は飛躍的に改善した．また腫瘍がPD-L1発現しているほうがPD-L1陰性に比べてニボルマブの奏効率が高い[140]．血管肉腫に関しては，2016年にHondaら[141]によって本邦106例の血管肉腫患者（頭頸部93%）のPD-1/PD-L1の発現について解析がなされた．腫瘍細胞のPD-L1発現率は30.2%であり，腫瘍にPD-L1発現があり，腫瘍周囲にPD-1陽性の細胞浸潤がある症例で予後が良いことを報告している．同じように国内で52例の血管肉

図５　血管肉腫の肺転移画像所見

薄壁空洞型転移．（a）臓側胸膜下に薄壁空洞が散在．（b）３カ月後．空洞が多発・増大し右肺気胸へ胸膜癒着術したが気胸再燃．
結節型転移．（c）小型の充実性転移巣が散在．（d）３カ月後．転移巣が増大し周囲の出血がすりガラス状の陰影としてみられる．



腫患者（頭部26例）でPD-L1発現は40％にみられ，有意にOSとPFSが良好であったとの報告[142]がある一方，国外からの報告ではPD-L1発現率は19〜75.9％と報告にばらつきがあり，PD-L1発現の有無で予後差がなかったとする報告[143][144]，PD-L1が発現しているほうが予後不良との報告[145]もありさらなる検討の余地がある．免疫チェックポイント阻害薬についてoff-labelであるが計8例の皮膚血管肉腫の使用報告がある[146)〜150]．いずれも切除や放射線治療後の再発に対してPTX，リポゾーマルドキソルビシンなどの抗がん剤治療歴のある症例に対して，ペンブロリズマブが7例に，ニボルマブが1例に使用され，すべての症例で数サイクルの後にPR以上の臨床的効果が得られている．2020年4月から国内で進行または転移性血管肉腫に対してONO-4538の第II相多施設共同非盲検非対照試験が実施されており，近い将来には血管肉腫への適応追加が期待される．

9．緩和

9.1 Mohsペースト・フェノール腐食

外表の腫瘍増大は醜形，悪臭や浸出液の増加など局所処置を困難にするだけでなく患者および家族に深い精神的ダメージを与えることになる．また，血管肉腫は易出血性であることから，局所病変が進行した終末期においては出血のコントロールが非常に困難となることが多い．また皮膚病変および転移臓器からの大量出血で出血死することも稀ではない．よって，根治治療が期待できない場合には病変からの出血をコントロールする緩和治療を積極的に行うことは患者のQOL維持に肝要である．

皮膚の原発巣および転移巣からの出血，滲出に対しては，Mohsペースト（Mohsの変法）が有効である[151)〜153]．Mohsペーストは塩化亜鉛を主成分とし，亜鉛イオンが腫瘍細胞や血管のタンパク変性と脱水作用により塗布部位の腫瘍を固定化，乾燥させることによって出血や滲出を改善させることができる．固定される深度は組織構造や組織含水量や，Mohsペーストの厚み，範囲によって変化するが，Mohs surgeryとして1 mm厚で外用した場合に48時間で5 mm，72時間で約10 mmの深さまで硬化するとの記載がある[154]．止血目的とする場合は10〜20分程度でよいことが多く[155]，症状を見ながら塗布時間を調節するのがよい．また持続的な出血がありMohsペーストが塗布しにくい病変には，1％エピネフリン入りキシロカインを局注してから行うと，一時的に止血されるのでMohsの外

用が容易になるうえ，Mohs 外用時の痛みも緩和される．また，フェノールを外用することで腐食作用によって血管肉腫の表在腫瘍からの出血や滲出を軽減されるとの報告がある[156]．特に組織中の血管内皮細胞を強く障害し，アポトーシスを誘導すると報告されている[157]．

9.2 胸膜癒着

皮膚血管肉腫の遠隔転移は肺が最も多く，特に薄壁空洞型の肺転移は頭部原発の血管肉腫で多くみられ[158]，とくに臓側胸膜直下に生じた薄壁空洞の破裂によって両側性再発性の気胸が生じることをしばしば経験する（図 5a，b）．結節型の転移（図 5c，d）では気胸をきたすリスクはないが，稀に薄壁空洞と結節の混在や，急速進行例では結節の中心が壊死し空洞化することもあるため，肺転移例では気胸の発生には常に注意が必要である．また，後藤らは血胸の原因となる壁側胸膜への転移も多くみられ，これら血気胸が急速に増悪しコントロール不能になり，呼吸不全から死に至るケースが多く気胸出現からの予後は平均 4.1 カ月と極めて不良であると報告している[159]．胸腔ドレナージ後に血気胸の再発転移予防の胸膜癒着術として，以前はミノマイシン，ピシバニール（OK-432）などが使用されていたが，最近では悪性胸水に対して適応のあるタルク（ユニタルク®）の使用頻度が増えた．タルクは治療効果が高いとされているが，血管肉腫の肺転移では複数箇所から気漏を認めることも多く，胸腔ドレーンからの胸膜癒着術自体が良好な成績を得ることが難しい．また胸膜癒着術の失敗は病勢がコントロールされていないために生じることが多く，治療不応の肺転移による血気胸症例ではドレーンからの離脱ができない症例が多く，気漏部の外科的治療や胸膜癒着術による予後の改善はあまり期待できない[160]．また癒着術後の気胸再発時は肺が不規則に部分的に壁側胸膜に癒着しているため，ドレーン再挿入が困難となり結局呼吸不全の悪化を招くことになる[161,162]．全身化学療法で病勢をコントロールしつつ胸腔ドレナージや胸膜癒着術を実施することが望ましいが，化学療法不応例で肺転移の病状悪化が強く懸念される状態では早期に癒着術を検討する必要がある．

第 3 章　皮膚血管肉腫診療ガイドライン クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨

CQ1：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して広汎切除及び術後放射線よりも化学放射線治療の方が勧められるか？

推奨：原発巣が大きい遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して，化学放射線治療を弱く推奨する．

投票結果：介入を弱く推奨：7/7（棄権：1）

推奨：2D

背景・目的：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対する標準治療は確立していない．海外では他の肉腫と同様に広汎切除及び術後放射線が最も優れた治療法とされており，標準的に行われている．本邦でも同様に手術を軸とした治療が行われてきたが，その 5 年生存率は欧米と比較すると低い[14,163,164]．欧米の症例はその多くは腫瘍径が本邦より小さいことがこれまでの報告から明らかになっており，異なる背景から導き出された治療法を本邦の症例にそのまま当てはめて良いのかは不明である．欧米の皮膚血管肉腫で手術治療を受けた 821 例を解析した後ろ向き研究[163]によれば，ハイリスク症例に分類された症例｛>70 歳，腫瘍径>3 cm（ただし>7 cm の場合は 2 点），腫瘍グレード 3，顕微鏡的断端陽性（ただし肉眼的の場合は 2 点）で合計 4 点以上｝の生存曲線は本邦の統計とほぼ一致する．すなわち，欧米でも本邦に多い高齢者に生じた腫瘍径が大きい症例は手術および術後放射線治療では制御が困難である可能性が高い．そのため，初期治療としてタキサン系抗がん剤を用いた化学放射線療法による治療が試みられているが，いずれの治療が優れているかを科学的な根拠を元に適切に選択する必要がある．

科学的根拠：局所制御率について，遠隔転移が無く手術を行い断端が評価されている本邦 106 例の解析では，初回手術で断端が陽性となったのは 42 例（40%）で，断端陰性であった 64 例のうち 42 例（66%）で局所再発をしていた[14]．本邦より腫瘍径が比較的小型の症例が多く手術及び術後放射線治療が主流の欧米の研究でも 55 例中 26 例（47%）[54]，50 例中 22 例（44%）[31]と報告されており，手術及び術後放射線治療による治療後の局所再発は多い．

化学放射線治療と広汎切除及び術後放射線治療とを前向きに比較した研究は存在しなかったが，化学放射

線治療についての後ろ向き研究は4編あった[52)165)～167)]．化学放射線治療による局所制御率の言及があった3編のうち，化学放射線治療による局所制御率が明確に記載されていた2編ではそれぞれ4/11＝36％[166)]と15/16＝92％であった[52)]．また，1編では治療後2年目の局所制御率が8/12＝67％であった[165)]．しかし，いずれの報告も局所制御率に関して手術および術後放射線治療と直接比較検討していないため，いずれの治療が優れるかを評価することは困難であった．

予後に関して，遠隔転移が無く手術を行った本邦121例の解析では，生存期間中央値は20カ月未満であった[14)]のに対し，山﨑らによる研究では，広範切除及び術後放射線治療を行った21例では35カ月と報告間でばらつきが見られた．欧米は本邦と腫瘍径の違いがあるため直接の比較は出来ないが，欧米の皮膚血管肉腫で手術治療を受けた821例を解析した後ろ向き研究[163)]でハイリスクに分類された185例の生存期間中央値は18カ月であり，本邦の121例の解析結果とほぼ同等であった[14)]．

予後に関して化学放射線治療と手術及び術後放射線治療を比較した研究は2編あった．化学放射線治療群16例と手術及び術後放射線治療群12例を比べた研究では[52)]，化学放射線治療群の生存期間中央値が未達であったのに対して，手術および術後放射線治療群は23.5カ月であり，log-rank検定で有意差をみとめた（P＜0.01）．もう一方の報告では化学放射線治療群が33.7カ月に対して，放射線と手術またはインターロイキン2による治療群は22.7カ月であった[165)]．これまでの本邦の統計や，欧米のハイリスクに分類される症例と比較して，化学放射線治療の方が予後が改善する可能性はあるが，いずれの研究も後ろ向き研究で，組み入れ患者の背景因子も調整していないためエビデンスレベルとしては低い．また，後者の研究では統計学的な検定はされておらず，さらに対照群が手術及び術後放射線治療に限定されていない点で比較妥当性に問題がある．したがって，現時点で化学放射線治療を強く推奨することは困難と考えた．

解説：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫の初期治療に関して，欧米で標準的に行われている広汎切除及び術後放射線治療と比較して，化学放射線治療の局所制御率，全生存期間，入院期間，治療による有害事象をアウトカムとして評価を試みたが，これらの項目を検討した前向きの試験は0件であった．本CQのために採択した論文は後ろ向き観察研究4編[52)165)～167)]であり，化学放射線治療の局所制御，無増悪生存期間および全生存期間が評価項目として検討されていた．局所制御率に関しては対照群である広汎切除及び術後放射線治療についても検討する必要があるが，これらの研究で評価されていない．一方，最も重要である全生存期間については2編で比較検討されており，化学放射線治療群の方が長かった．しかし，いずれも症例数が少なく患者背景が同等であるかの担保が全くされてないことから，これらの研究から得られるエビデンスレベルは低いと言わざるを得ない．また，欧米でハイリスクに分類される症例以外は手術及び術後放射線治療で比較的良好な予後が得られている[163)]事などを考慮し，当パネルメンバーは高齢者で腫瘍径が大きく完全切除が難しいと予想される症例に対して化学放射線治療を初期治療として行うことを弱く推奨することとした．

臨床に用いる際の注意点：今回集積した研究からは遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して化学放射線治療が手術及び術後放射線治療より優れている可能性はあるが，研究数が少なくすべて後ろ向き研究であったことから確固としたエビデンスは得られなかった．そのため，広範囲に病変が広がり完全切除が困難である症例など従来の手術及び術後放射線治療ではコントロールが難しいと判断される症例では科学放射線療法を第一選択の治療として考慮しても良い．小型で完全切除が見込める症例では，直接比較した研究は無いが手術及び術後放射線治療の方が化学放射線治療よりもエビデンスレベルが高いことから，広汎切除及び術後放射線治療を第一選択として考慮すべきである．

今後の研究の可能性：本邦の皮膚血管肉腫は高齢者に多く，腫瘍径も大きい症例が大多数を占めることから，完全切除が困難な症例も多い．病期分類すら定まっていない皮膚血管肉腫ではあるが，このようなハイリスク症例に関しては手術及び術後放射線治療に代わる治療法が必要である．化学放射線治療を正しく評価するためには多施設共同ランダム化比較試験が必要であるが，超稀少がんであることからそのような試験が行いにくい事を鑑み，背景を一致させたヒストリカルコントロールを対照として化学放射線治療群のみの前向き単アーム試験などを行い検証することが望ましい．

CQ2：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して広汎切除及び術後放射線よりもインターロイキン2による免疫療法が勧められるか？

推奨：遠隔転移が無くても皮膚血管肉腫に対してイ

ンターロイキン2投与を単独では行わないことを提案する．症例により術後補助療法として検討

投票結果：介入しないことを弱く推奨 5/8

介入しないことを強く推奨：3/8

推奨：3C

背景・目的：本邦では頭部血管肉腫の斑状病変に対してリコンビナント・インターロイキン2（rIL-2）による局注療法の有効性が示された[168]ことから，その有用性が検討され保険適用が認められ実際に病変部への局注，選択的動注また静注による全身投与による免疫治療が局所コントロール目的または術後補助療法として2000年前後に行われてきた．しかし本邦では結節や潰瘍病変を呈することが多い皮膚血管肉腫において，rIL-2単独治療で有効性が高いのは斑状病変への局注・選択的動注と限られており[169]，また保険適用があるのは本邦のみであるため他の治療との比較試験も行われていないことから，現在の皮膚血管肉腫の治療におけるrIL-2の使用方法，適応病変や症例について再検討する必要がある．

科学的根拠：広汎切除及び術後放射線治療とrIL-2による免疫療法を局所制御率について直接比較検討した論文はなく，いずれが優位であるかは検討できなかった．また，全生存期間についても，遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して広汎切除及び術後放射線をせずにrIL-2投与を行っている症例は極めて少なく，文献的に確認し得たのはわずかに5例であり，またうち1例はrIL-2投与の後に抗がん剤を投与されており[170]その症例の生存期間に関しては検討に加えることが出来ない．残った4例の全生存期間は2〜40カ月（平均16カ月）であった．この4例[171]のrIL-2の投与方法は静注2例，静注＋局注1例，静注＋動注＋局注1例と様々で症例数も少なくこれ以上のrIL-2療法単独での治療効果の検討は不可能であった．広汎切除及び術後放射線治療より優位であるという根拠がないため，このCQに関して委員全員がrIL-2による免疫療法を推奨しないことを提案するという結論となった．

解説：rIL-2治療は頭部血管肉腫斑状病変に対する治療効果が報告されたのち，臨床第2相試験[169][172]によって奏効率44％，46.2％とその有用性が示され血管肉腫に対して保険適用となった．その後，各施設で症例報告レベルでの治療有効例の報告が散発したが，いずれも集学的治療の1つとして実施されており局所制御率，全生存期間に関して広汎切除＋放射線治療と直接比較された報告はない．Ohguriらの報告[173]では20例の放射線治療とrIL-2療法を実施した頭部血管肉腫では局所再発率は35％と報告され，過去の切除＋放射線治療例の後方視的症例集積報告における局所再発率58〜100％と比較して好成績であったとしている．この報告では，動注＋全身投与または局注＋全身投与の8例がその他の投与方法の12例と比較して有意に無遠隔転移生存率が高かった．

症例報告および症例集積研究から重要と考えられるものを抜粋すると，広汎切除＋rIL-2動注[174][175]，静注[171]で長期生存した例，再発病変に対して局注，選択的動注で改善したという報告[176][177]がある．

入院期間，有害事象，経済的負担に関しても広汎切除＋放射線治療と比較明記された論文はない．実臨床上は，広汎切除は数週間の入院は必須であるが，rIL-2の静注投与は外来での施行が可能である．有害事象については特記すべき有害事象は認めなかったとする報告[178]，発熱，浮腫，頭痛，薬疹，感染症[171]，好酸球増多[179]，間質性肺炎[180]などについて言及している報告があるが，詳細について検討されたものはない．一般的には，投与期間中の定期的な血液検査および胸部レントゲンなどを実施し，とくに好酸球増多，胸水貯留，間質性肺炎などの有無については留意する必要があると考える．経済的負担に関しては，切除，放射線治療とは方法，範囲により異なるので比較ができない．参考として近年悪性軟部腫瘍に保険収載されたハラヴェン®（1.4 mg/m2，男性平均体表面積当たり），ヴォトリエント®（800 mg/日）と比較すると，いずれも約45万円/月に対して，イムネース®は週1回35万単位投与とすると約18万円/月である．

臨床に用いる際の注意点：rIL-2保険収載当時はセロイク®（武田薬品工業），イムネース®（塩野義製薬）の2種類のrIL-2が使用可能であったが，2020年現在使用可能なのはイムネース®のみとなっている．セロイク®は局注・静注使用が保険適用であったが，イムネース®は静注使用のみが適用となっているため，過去の報告例のように局所コントロールを目的とした選択的動注や局注は現在では実施困難な状況となっている．

よってrIL-2は放射線治療や手術放射線治療のような局所治療の主軸をなすことはできないが，保険適用認可に値する臨床試験結果があり，症例報告レベルではあるが斑状病変への奏功例，術後補助療法としての有効例が散見されることから，同一部位へ複数回行うことができない放射線治療を温存する目的，または化学療法への忍容性の低い高齢者への術後補助療法とし

て選択肢の一つとなりうる．

また稀ながら極初期の単発斑状病変への第 1 手として使用を試みてもよいが，PD と判断された場合は速やかに切除や放射線治療などの標準治療に移行する必要がある．

今後の研究の可能性：rIL-2 が保険適用となっているのは本邦のみであること，本邦では斑状病変単独より明らかに結節・潰瘍病変が混在する複合病変が広汎に認める症例が多いこと，術後補助療法として使用するにしても有害事象の比較的少なくより高いエビデンスレベルをもつタキサン系抗がん剤治療が台頭している現状で今後，rIL-2 と他治療との比較検討研究が行われる可能性は非常に低い．しかし，希少がんであるがゆえに血管肉腫自体の治療効果が検証された薬剤が非常に少ない中，rIL-2 は血管肉腫への治療効果が証明されている薬剤でもある．rIL-2 治療の可能性について正確に評価するために，各施設での高齢あるいは Performance status が低い，斑状病変を有する患者への投与経験は文献への昇華も難しいものと考えられるため，アンケート形式などで症例の発掘ならびに集積をする必要があると思われた．

CQ3：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して初期治療後に無治療経過観察より再発予防目的の化学療法は勧められるか？

推奨：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫の初期治療後には，無治療経過観察よりも再発予防目的の化学療法を行うことを弱く推奨する．

投票結果：介入を弱く推奨：7/7
（棄権：1）

推奨：2D

背景・目的：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対しては初期治療として化学放射線療法，外科的切除と術後放射線療法などの治療が行われている．初期治療により，短期的には一定レベルで皮膚病変を局所制御することは可能であるが[31)52)]，高頻度かつ治療終了後早期から局所再発や転移を生じる．特に肺を中心とする遠隔転移を生じた場合は，極めて予後不良である．予後改善のためには，原発巣初期治療を行った患者に対して再発・転移予防目的の治療法を確立する必要があるが，これまで十分なコンセンサスが得られているのは局所再発予防目的の術後放射線療法のみである[31)]．そのため，初期治療の奏効を維持するための有効な後療法，特に転移予防も含めた全身的な維持療法を探索することは重要かつ早急に対応すべき課題である．近年タキサン系抗腫瘍薬の皮膚血管肉腫に対する効果が示され[79)]，維持化学療法としての有用性も指摘されている[52)]．ただ現時点ではその有効性が十分には検証されたとは言えない．初期治療後の維持化学療法により予後が改善されることが示されれば今後の皮膚血管肉腫治療戦略を考える上で重要な情報となる．そこで今回，当委員会では初期治療後の維持化学療法を重要臨床課題として取り上げ，後治療を行わず経過観察することを対照として優越性の有無を検討した．

科学的根拠：無再発生存期間（RFS）に関して，1 論文において化学放射線療法後の維持化学療法 9 例，経過観察 7 例を後ろ向きに比較されている[52)]．その研究では維持化学療法群で RFS が延長する傾向があるが有意ではなかった（p＝0.07）．またもう 1 つの後ろ向き症例集積研究では，タキサン維持化学療法を行った群 19 例と行わなかった群 24 例を比較している．この研究では，タキサン維持療法を行わなかった対照群にインターロイキン 2 投与などによる他のアジュバント治療を行った症例が含まれているため，対照に非直線性を認めるもののタキサン維持療法群で有意に無転移生存率が延長した（P＝0.0024）[81)]．

全生存期間（OS）に関しては前述の Fujisawa らの論文にて維持化学療法群 9 例と経過観察群 7 例が比較されており，維持化学療法群で有意に OS が延長していた（P＜0.01）[52)]．Ito らの論文でも同様にタキサン維持療法実施群 19 例は非実施群 24 例との比較で OS の有意な延長が認められた（P＝0.0049）[81)]．もう 1 つの後ろ向き症例集積研究では，タキサン維持化学療法実施群 18 例と非実施群 11 例を比較し，実施群で OS が延長する傾向が伺えるものの有意差はなかった（p 値の記載なし）[166)]．

なお治療による有害事象，通院頻度，経済的負担も検討項目として取り上げたが，これらの項目について比較検討した論文を確認することができなかった．

解説：今回，遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して，初期治療後に維持化学療法を施行した群と無治療経過観察した群と比較として，RFS，OS，治療による有害事象，通院頻度，経済的負担を評価することを試みた．維持化学療法施行群を対照群と比較検討した研究をレビュー対象として選択したが，前向き研究は 0 件で，採用された 3 編はいずれもランダム化されていない後ろ向き観察研究であった[52)81)166)]．CQ タイトルの比較対照は無治療経過観察群であるが，無治療経過観察群を

対照群とした論文は1編のみであったため[52]，インターロイキン2投与を中心とした他のアジュバント治療を行った症例も対照群に含んだ論文1編[81]，対照群のアジュバント治療に関する記載のなかった1編も採用している[166]．そのことにより対照群の非直線性が上昇するが，対象となる論文数が極めて少ないこと，対照群で主として治療に用いられていたインターロイキン2が予後に悪影響を与える可能性は極めて低いと思われることなどから，パネルメンバーの同意を得て採用した．採用した3編の論文のうちFujisawaらの論文は化学放射線療法と手術＋放射線療法を比較した論文におけるサブグループ解析であるが，化学放射線療法で初期治療された症例を維持化学療法施行の有無で比較検討されており，バイアスリスク，非直線性とも比較的低いと考えられた[52]．これら3編のうち2編でRFSが，3件でOSが検討されており，治療による有害事象，通院頻度，経済的負担に関しては検討がなされていなかった．RFSに関してはFujisawaらの論文では維持化学療法群でRFSが延長する傾向があるが有意とは言えず[52]，Itoらの論文では有意差をもってRFSが延長したが対照群に非直線性を認めた[81]．OSは2つの論文で有意差を持って維持化学療法群で延長しており[52][81]，1つの論文で実施群のOSが延長する傾向が伺えるものの有意差は認めなかった[166]．採択した3編の論文を検証した結果，維持化学療法を施行することにより，RFS，OSとも延長を認める傾向があると思われたが，いずれの論文も症例数が少なく，患者背景の違いによる影響も除外することは出来ないことなどから，今回の検証により十分なエビデンスが得られたとは言いがたい．しかし皮膚血管肉腫が極めて稀な疾患であることを鑑みて，今回の限られた研究情報からは維持化学療法を施行した方が優れた結果を得られることを示唆する一定の傾向が見られたと判断した．

また，今回リビューの対象として採択しなかった論文のなかにも維持化学療法の有用性を示唆するものが存在する．Naganoらの後ろ向き症例集積研究では，比較対照は存在しないものの皮膚血管肉腫に対するドセタキセル（weekly投与）を用いた維持化学療法による奏効期間が1から22カ月（平均9.5カ月）と報告されている．また重篤な副作用は放射線と同時使用した症例の放射線皮膚炎のみであった[89]．Leeらの論文では手術療法後のアジュバント化学療法により全生存期間が有意に延長していた[181]．一方，Guadagnoloらは，手術，放射線あるいはその両者で初期治療した頭頸部皮膚血管肉腫患者におけるネオアジュバントおよびアジュバント化学療法は全生存期間，疾患特異的生存期間に影響を与えないと報告している[31]．ただ後2者の報告ではアジュバント化学療法の施行期間に関する記載はなく，維持療法として行ったかどうかは不明である．

このように患者背景の違いや研究デザインの違いが大きく同じ条件下での比較は困難であるが，以上の検証結果を総合的に判断して当パネルメンバーは再発予防目的の化学療法を行うことを弱く推奨することとした．

臨床に用いる際の注意点：今回採択した研究を検証した結果からは，遠隔転移の無い皮膚血管肉腫の初期治療後には，無治療経過観察よりも再発予防目的の化学療法を行う方が優れている可能性が示唆される．ただ，本課題の対象となった研究数が少ないこと，採択された研究が全て後ろ向きであったこと，それぞれの研究における症例数が少なくバイアスリスクや非直線性を有することなどを考慮すると，確固たる根拠が得られたとは言いがたい．そのため，再発予防の維持化学療法を実臨床の場で施行する際には，個々の患者における有益性と非有益性を十分に検討し，患者にその事実を伝えたうえで実施する必要がある．また，本課題に対する今後の研究動向にも注視しておくべきである．

今後の研究の可能性：遠隔転移の無い皮膚血管肉腫に対して初期治療後に無治療経過観察より再発予防目的の化学療法は勧められるかに関して，今回の検索ではランダム化比較試験はもとより前向き研究も存在しなかった．そのような状況下で今回検証した範囲では，維持化学療法を施行することにより皮膚血管肉腫の予後が改善される可能性が示唆されており，今後さらに高いエビデンスレベルを有する研究結果が提示されることに期待される．ただ血管肉腫は極めて稀な腫瘍であり，また疾患の予後の悪さを考慮するとランダム化比較試験を実施することは現実的ではない．今後はヒストリカルコントロールを対照とした多施設前向き観察研究等で，維持化学療法の意義を検証することが望ましい．

CQ4：パクリタキセル抵抗例のセカンドライン治療としてドセタキセルより新規治療薬（エリブリン，パゾパニブ，トラベクテジン）が勧められるか？

推奨：パクリタキセル抵抗例のセカンドライン治療

としてドセタキセルより新規治療薬を勧めるかどうかについて，介入しないことを弱く推奨する．

投票結果：介入を弱く推奨：1/7
介入しないことを弱く推奨：6/7
（棄権：1）

推奨：3D

背景・目的：血管肉腫に対して第2相試験によりその有用性が示されている唯一の抗癌剤であるパクリタキセルが無効，ないし抵抗性となった場合，オフラベルではあるがドセタキセルへのタキサンスイッチが選択されることがある．しかし近年，肉腫全般に対する適用ではあるがエリブリン，パゾパニブ，トラベクテジンが血管肉腫にも使用可能となっている．パクリタキセル抵抗例に対するセカンドライン治療については指針が無い事から，セカンドライン治療としてどの治療が有用であるかを明らかにすることで，現在のところ治療者に委ねられている薬剤の選択について，どの薬剤が推奨されるかについて明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される．

科学的根拠：パクリタキセル抵抗性症例の治療について評価するに当たり，パゾパニブによる治療について検討されていた3編の研究を採用した[132)182)183)]が，うち1編は40例の血管肉腫症例が含まれているものの，頭部原発が6例のみで前治療も様々な抗がん剤投与が行われていたり投与ラインにばらつきが大きいなどの問題があったため，解析対象からは除外した．このほかにパゾパニブによる治療報告が4編あったが[184)～187)]，いずれも症例報告であったため解析には採用していない．なお，エリブリン及びトラベクテジンは検索を実行した段階で評価できる論文は無かったため，以降の文面はすべてパゾパニブによる治療についての検討である．

生存期間に関して，Kitamuraら[132)]の報告においてパゾパニブ治療8例（うちパクリタキセル治療後は3例，ドセタキセル治療後1例とドセタキセルとパクリタキセル治療後が1例）とパゾパニブ非治療10例を比較している．ここでのパゾパニブ治療・非治療群での全生存期間に有意差はみられなかった（$P=0.19$）．無増悪生存期間と全生存期間の平均値はパゾパニブ治療群のみ記載があり，それぞれ1.81カ月と14.13カ月であった．Ogataら[183)]の研究では，パゾパニブ治療群5症例（うちパクリタキセル治療後が2例，ドセタキセル治療後が1例，パクリタキセルとドセタキセル治療後が2例）のみで対照群は無い．無増悪生存期間と全生存期間の平均値はパゾパニブ治療群のみ記載があり，それぞれ115.8日と191.8日であった．奏効率に関して，Kitamuraら[132)]の報告では8例中2例で部分奏効（25％），Ogataら[183)]は5例中2例で部分奏効（40％）であった．

いずれに研究もパクリタキセル抵抗性症例に対するセカンドラインとしてパゾパニブを使用した症例がすべてでは無く，Kitamuraら[132)]は8例中3例，Ogataら[183)]は5例中2例であり，さらに年齢が重要な予後因子にもかかわらず年齢がそれぞれ平均73歳[132)]，平均79.63歳[183)]とばらつきがあった．従って，これらのデータを集約してパクリタキセル抵抗例のセカンドライン治療としてのパゾパニブの奏効性をみるには根拠に乏しい．なお，今回検討した2編の研究以外に4編の奏効例の報告があるが，いずれも症例報告であり報告バイアスがある．

有害事象については2編で記載があり，Kitamuraら[132)]は8例中5例が重篤な有害事象（血小板減少症，貧血，薬剤性膵炎，劇症型肝炎，全身疲労を含む）で治療を中断，とOgataら[183)]は5例中4例で高血圧（1例はグレード3）と食欲不振，3例で骨髄抑制，2例で消化管障害と手足症候群，1例で甲状腺機能低下症とビリルビン上昇が見られた．治療による有害事象は減量あるいは継続中止によって寛解しているものの，Kitamuraら[132)]の報告のようにパゾパニブ治療の継続が不可能な症例が比較的多い印象がある．

以上の結果を踏まえ，当パネルメンバーでパクリタキセル抵抗性の症例に対するセカンドライン治療としてドセタキセルよりパゾパニブによる治療を推奨するか検討した結果，パゾパニブよりドセタキセルを使用することを弱く推奨することという結論に達した．

解説：皮膚血管肉腫でパクリタキセル抵抗性となった症例の治療に関して，ドセタキセルへの変更と比較してパゾパニブの全生存期間，無増悪生存期間，奏効率，治療による有害事象，通院頻度，経済的不安をアウトカムとして評価を試みたが，これらの項目を検討した前向きの試験は0件であった．本CQのために採択した論文は後ろ向き観察研究3編であり[132)182)183)]，いずれも症例背景にばらつきがあるだけでなく，ドセタキセルとの比較をしている研究は皆無であった．皮膚血管肉腫に対するパゾパニブの有効性についての評価もまだ定まっておらず，各パネルメンバーの経験症例数も少ないことから，経験症例の多いドセタキセルへのスイッチよりパゾパニブを推奨するだけの根拠も無

い．また，パゾパニブによる有害事象も懸念材料として挙がった．

臨床に用いる際の注意点：パクリタキセル抵抗性の症例に対するパゾパニブは有効である可能性はあり，内服治療を希望する症例では考慮して良いと考える．しかし，過去の報告では有害事象の発生頻度が高く[132)183)]，規定量（800 mg）の投与は高齢者では難しい可能性がある．この投与量は欧米を中心とした臨床試験の結果設定されているものであり，本邦とは体格が異なることから，減量して投与を開始することを推奨する研究もある[132)]．しかし，減量時の抗腫瘍効果やそもそも有害事象が減少するかを評価した試験は無い．従って，現状ではケースバイケースで治療者が判断する必要がある．

エリブリンやトラベクテジンに関しては肉腫全般に保険適用があることから血管肉腫にも使用可能である．しかしながら，現状ではその有効性について検討した研究はおろか，症例報告も検索を実行した2017年12月時点では見当たらなかった．最近行った全国調査で皮膚血管肉腫の治療実態についての調査項目があり，その中でセカンドライン治療について最も多かったのがパゾパニブの42%，次いでエリブリンの24%，ドセタキセルの19%であった[188)]．これは調査のタイミングが，パゾパニブの保険適用となった時期と近かったことも影響している可能性がある．いずれにせよ，実臨床ではすでにパゾパニブを含む新規治療薬による治療が広く行われている可能性を示唆した結果ではあるが，上記のようにいずれの治療が優れているかのエビデンスは無いことから，臨床で用いる際は慎重にその適用を検討すべきである．

今後の研究の可能性：血管肉腫のキードラッグであるタキサン系抗がん剤に抵抗性となった場合のセカンドライン以降の治療についてエビデンスレベルの高い研究は無い．本来であれば新規薬剤を正しく評価するために多施設共同ランダム化比較試験が必要であるが，超稀少がんであることからそのような試験が行いにくい．従って，新規薬剤による治療群のみの前向き単アーム試験などを行い，それぞれの治療効果について検証することが望ましい．本邦ではパクリタキセル既治療例に対するパゾパニブの効果を検討する非ランダム化検証的試験（UMIN000031438）や，タキサン系抗がん剤既治療例に対するエリブリンの効果を検討する前向き観察試験（UMIN000023331）が進行中であり，海外でもパゾパニブやエリブリンの効果を検討する臨床試験が進行中である（NCT01462630, NCT03331250）．他の癌腫で広がりを見せている免疫チェックポイント阻害剤については，腫瘍内のPD-1/PD-L1発現やCD8陽性T細胞の浸潤が予後と相関する研究結果だけでなく[141)142)]，実際にチェックポイント阻害剤による奏効例の報告が出てきている[148)150)189)]．海外ではパクリタキセルとの併用ではあるが免疫チェックポイント阻害剤の効果を検討する試験が開始されており（NCT03512834），本邦でも免疫チェックポイント阻害剤の効果を検証する試験が行われる可能性がある．今後，これらの臨床試験の結果が公表されれば，本ガイドラインの推奨も変わる可能性が高い．

文 献

1) 増澤幹男，竹中秀也，村田　哲ほか：日本皮膚科学会ガイドライン　頭部血管肉腫診療ガイドライン，日本皮膚科学会雑誌，2015; 125: 1871–1888.
2) *AJCC Cancer Staging Manual*, Vol. 8th edition, Springer International Publishing, 2017.
3) Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, et al: Brief S1 guidelines--Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013; 11 Suppl: 2–9, 2–10.
4) Coindre J M, Terrier P, Guillou L, et al: Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group, *Cancer*, 2001; 91: 1914–1926.
5) Network. National Cancer Intelligence, *Soft tissue sarcoma incidence and survival; tumours diagnosed in England between 1985 and 2009*. www.ncin.org.uk. 2012.
6) Enzinger Franz M, Weiss Sharon W: *Soft tissue tumors*, 3rd ed edn, Mosby, 1995.
7) Toro J R, Travis L B, Wu H J, et al: Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: An analysis of 26,758 cases, *Int J Cancer*, 2006; 119: 2922–2930.
8) Lahat G, Dhuka A R, Hallevi H, et al: Angiosarcoma: clinical and molecular insights, *Ann Surg*, 2010; 251: 1098–1106.
9) Goldblum John R, Folpe Andrew L, Weiss Sharon W, et al: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, 6th edn, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2014.
10) Rouhani P, Fletcher C D, Devesa S S, et al: Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases, *Cancer*, 2008; 113: 616–627.
11) Mark R J, Poen J C, Tran L M, et al: Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature, *Cancer*, 1996; 77: 2400–2406.
12) Sturgis E M, Potter B O: Sarcomas of the head and neck region, *Curr Opin Oncol*, 2003; 15: 239–252.
13) Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, et al: Nation-

wide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan, *J Dermatol Sci*, 2018; 92: 230–236.

14）水上晶子，田口理史，鈴木　正ほか：血管肉腫ガイドライン作成に向けて 血管肉腫　日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に，*Skin Cancer*, 2010; 24: 350–362.

15）田口理史，水上晶子，緒方　大ほか：2012 年度血管肉腫グループスタディー，日本皮膚外科学会誌，2014; 18: 147–149.

16）Carsi M B, Sim F: Angiosarcoma, *Medscape available at* https://emedicine.medscape.com/article/276512-overview Updated: Sep 04, 2018.

17）Elder David E, Massi Daniela, Scolyer Richard A, et al: *WHO classification of skin tumours*, 4th ed edn, IARC, 2018.

18）Sharma A, Schwartz R A: Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 1342–1348.

19）Schirger A: Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors, *Med Clin North Am*, 1962; 46: 1045–1050.

20）Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G: [Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lyphoedema): A rare complication of lymphoedema], *Presse Med*, 2010; 39: 1305–1308.

21）Nascimento A F, Raut C P, Fletcher C D: Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic, *Am J Surg Pathol*, 2008; 32: 1896–1904.

22）Fletcher Christopher D M, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*, 4th edn, Lyon, IARC Press, 2013.

23）Rombouts A J M, Huising J, Hugen N, et al: Assessment of Radiotherapy-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer Treatment in a Dutch Population-Based Study, *JAMA Oncol*, 2019; 5: 267–269.

24）Monroe A T, Feigenberg S J, Mendenhall N P Angiosarcoma after breast-conserving therapy, *Cancer*, 2003; 97: 1832–1840.

25）Vorburger S A, Xing Y, Hunt K K, et al: Angiosarcoma of the breast, *Cancer*, 2005; 104: 2682–2688.

26）Hung J, Hiniker S M, Lucas D R, et al: Sporadic versus Radiation-Associated Angiosarcoma: A Comparative Clinicopathologic and Molecular Analysis of 48 Cases, *Sarcoma*, 2013; 2013: 798403.

27）Young R J, Brown N J, Reed M W, et al: Angiosarcoma, *Lancet Oncol*, 2010; 11: 983–991.

28）Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto V G, et al: Cutaneous angiosarcoma: a current update, *J Clin Pathol*, 2017; 70: 917–925.

29）Deyrup A. T, McKenney J. K, Tighiouart M, et al: Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases, *Am J Surg Pathol*, 2008; 32: 72–77.

30）Fujisawa Y, Yoshino K, Fujimura T, et al: Cutaneous Angiosarcoma: The Possibility of New Treatment Options Especially for Patients with Large Primary Tumor, *Front Oncol*, 2018; 8: 46.

31）Guadagnolo B A, Zagars G K, Araujo D, et al: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp, *Head Neck*, 2011; 33: 661–667.

32）Buehler D, Rice S R, Moody J S, et al: Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience, *Am J Clin Oncol*, 2014; 37: 473–479.

33）Pawlik T M, Paulino A F, McGinn C J, et al: Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach, *Cancer*, 2003; 98: 1716–1726.

34）藤澤康弘：【皮膚悪性腫瘍：診療の進歩と展望】その他の主な皮膚悪性腫瘍　皮膚にできる血管肉腫，*Pharma Medica*，2015; 33: 39–43.

35）増澤幹男，竹中秀也，村田　哲ほか：日本皮膚科学会ガイドライン　頭部血管肉腫診療ガイドライン，日本皮膚科学会雑誌，2015; 125: 1871–1888.

36）佐藤　徹：口腔扁平上皮癌の脈管侵襲について　精度の高い検出を目指して，日本口腔腫瘍学会誌，2001; 13: 199–200.

37）Mankey C C, McHugh J B, Thomas D G, et al: Can lymphangiosarcoma be resurrected? A clinicopathological and immunohistochemical study of lymphatic differentiation in 49 angiosarcomas, *Histopathology*, 2010; 56: 364–371.

38）Tokuyama W, Mikami T, Masuzawa M, et al: Autocrine and paracrine roles of VEGF/VEGFR-2 and VEGF-C/VEGFR-3 signaling in angiosarcomas of the scalp and face, *Human pathology*, 2010; 41: 407–414.

39）Fernandez A P, Sun Y, Tubbs R R, et al: FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry: useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations, *J Cutan Pathol*, 2012; 39: 234–242.

40）Behjati S, Tarpey P S, Sheldon H, et al: Recurrent PTPRB and PLCG1 mutations in angiosarcoma, *Nat Genet*, 2014; 46: 376–379.

41）Fraga-Guedes C, Andre S, Mastropasqua M G, et al: Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression, *Breast Cancer Res Treat*, 2015; 151: 131–140.

42）Shimozono N, Jinnin M, Masuzawa M, et al: NUP160-SLC43A3 is a novel recurrent fusion oncogene in angiosarcoma, *Cancer Res*, 2015; 75: 4458–4465.

43）神人正寿：新・皮膚科セミナリウム　発癌の仕組み　血管肉腫の発癌の仕組み，日本皮膚科学会雑誌，2019; 129: 2295–2300.

44）Tateishi U, Hasegawa T, Kusumoto M, et al: Metastatic angiosarcoma of the lung: spectrum of CT findings, *AJR Am J Roentgenol*, 2003; 180: 1671–1674.

45）Vasanawala M S, Wang Y, Quon A, et al: F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT as an imaging tool for staging and restaging cutaneous angiosarcoma of the scalp, *Clin Nucl Med*, 2006; 31: 534–537.

46）Umemura H, Yamasaki O, Kaji T, et al: Prognostic value

of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with cutaneous angiosarcoma: A retrospective study of 18 cases, *J Dermatol*, 2017; 44: 1046–1049.
47) American Joint Committee on Cancer, Amin Mahul B. *AJCC cancer staging manual*, 8th ed edn, Springer, 2017.
48) 増澤幹男：血管肉腫の治療戦略　北里大学病院皮膚科 2003年度版，日本皮膚科学会雑誌，2003; 113: 1523–1533.
49) Shin J Y, Roh S G, Lee N H, et al: Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: Systematic review and meta-analysis, *Head Neck*, 2017; 39: 380–386.
50) Trofymenko O, Curiel-Lewandrowski C: Surgical treatment associated with improved survival in patients with cutaneous angiosarcoma, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: e29-e31.
51) Buschmann A, Lehnhardt M, Toman N, et al: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp: less is more. *Ann Plast Surg*, 2008; 61: 399–403.
52) Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, et al: Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: a multicentre, retrospective study, *The British journal of dermatology*, 2014; 171: 1493–1500.
53) Hodgkinson D J, Soule E H, Woods J E: Cutaneous angiosarcoma of the head and neck, *Cancer*, 1979; 44: 1106–1113.
54) Patel S H, Hayden R E, Hinni M L, et al: Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015; 141: 335–340.
55) Abraham J A, Hornicek F J, Kaufman A M, et al: Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma, *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 1953–1967.
56) Ogawa K, Takahashi K, Asato Y, et al: Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients, *Br J Radiol*, 2012; 85: e1127-e1133.
57) Lim S Y, Pyon J K, Mun G H, et al: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp with superficial parotidectomy, *Ann Plast Surg*, 2010; 64: 180–182.
58) 町田秀樹，山本明史，山崎直也ほか：血管肉腫　血管肉腫20例の臨床的検討，*Skin Cancer*, 2001; 16: 361–366.
59) 浅越健治，大塚正樹，濱田利久ほか：血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 岡山大学での脈管肉腫の治療経験過去15年18例の検討，*Skin Cancer*, 2010; 24: 369–376.
60) Chen W, Shih C S, Wang Y T, et al: Angiosarcoma with pulmonary metastasis presenting with spontaneous bilateral pneumothorax in an elderly man, *J Formos Med Assoc*, 2006; 105: 238–241.
61) Morgan M B, Swann M, Somach S, et al: Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 867–874.
62) 町田秀樹，山本明史，山崎直也ほか：血管肉腫　血管肉腫20例の臨床的検討，*Skin Cancer*, 2001; 16: 361–366.
63) 水上晶子，田口理史，鈴木　正ほか：血管肉腫ガイドライン作成に向けて 血管肉腫　日本皮膚外科学会アンケート調査結果を中心に，*Skin Cancer*, 2010; 24: 350–362.
64) 藤澤康弘，吉野公二，門野岳史ほか：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，2015; 125: 1231–1236.
65) Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 1991; 21: 109–122.
66) Milas L, Milas M M, Mason K A: Combination of taxanes with radiation: preclinical studies, *Semin Radiat Oncol*, 1999; 9: 12–26.
67) Bellon J R, Lindsley K L, Ellis G K, et al: Concurrent radiation therapy and paclitaxel or docetaxel chemotherapy in high-risk breast cancer, *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2000; 48: 393–397.
68) Formenti S C, Symmans W F, Volm M, et al: Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer, *Semin Radiat Oncol*, 1999; 9: 34–42.
69) 全田貞幹，石井しのぶ：【頭頸部癌に対する最新治療】セツキシマブ療法　放射線皮膚炎の管理と施設での取り組み，頭頸部癌 Frontier，2014; 2: 58–62.
70) Hata M, Wada H, Ogino I, et al: Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp: treatment outcomes of total scalp irradiation with X-rays and electrons, *Strahlenther Onkol*, 2014; 190: 899–904.
71) 平山真奈，常深祐一郎，岩村麻貴ほか：ヘルメット型線源支持器による全頭皮モールド照射が奏効した頭部血管肉腫の2例，皮膚科の臨床，2018; 60: 549–553.
72) 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，日本皮膚科学会雑誌，2009; 119: 1245–1253.
73) 浅越健治，大塚正樹，濱田利久ほか：血管肉腫治療ガイドライン作成に向けて 岡山大学での脈管肉腫の治療経験過去15年18例の検討，*Skin Cancer*, 2010; 24: 369–376.
74) Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al: Angiosarcoma in Japan. A review of 99 cases, *Cancer*, 1995; 75: 989–996.
75) 増澤幹男，増澤真実子，勝岡憲生ほか：北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析，皮膚病診療，2010; 32: 476–482.
76) 山本都美，増澤幹男，増澤真実子ほか：超高齢者の頭部血管肉腫に有用な短期大量電子線分割照射療法について，日本皮膚科学会雑誌，2008; 118: 23–27.
77) 増沢幹男：皮膚科領域における癌化学療法の現況 血管肉腫　特に悪性血管内皮細胞腫について，癌と化学療法，1993; 20: 1314–1319.
78) Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face, *Cancer*, 1999; 86: 2034–2037.
79) Penel N, Bui B N, Bay J O, et al: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008; 26: 5269–5274.
80) 山本圭子，八田尚人，石井貴之ほか：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*, 2007; 22: 44–48.

81）Ito T, Uchi H, Nakahara T, et al: Cutaneous angiosarcoma of the head and face: a single-center analysis of treatment outcomes in 43 patients in Japan, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016; 142: 1387–1394.

82）屋代正晃，増澤真実子，勝岡憲生：【腫瘍性内科疾患と皮膚】＜臨床例＞子宮癌術後に生じた Stewart-Treves 症候群，皮膚病診療，2012; 34: 871–874.

83）百瀬葉子，増澤幹男，江藤宏光ほか：Stewart-Treves 症候群に対するパクリタキセルの長期動注療法，日本皮膚科学会雑誌，2009; 119: 1079–1083.

84）Fujisawa Y, Ito M, Mori K, et al: Intra-arterial mitoxantrone/paclitaxel in angiosarcoma of the lower limb associated with chronic lymphedema（Stewart-Treves syndrome）in a patient with cervical cancer, *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 119–120.

85）清水智治，遠藤善裕，目片英治ほか：抗癌剤によるアナフィラキシーショックの現状　アンケート調査の報告，Shock：日本 Shock 学会雑誌，2007; 22: 41–48.

86）Moon C, Verschraegen C F, Bevers M, et al: Use of docetaxel（Taxotere）in patients with paclitaxel（Taxol）hypersensitivity, *Anticancer Drugs*, 2000; 11: 565–568.

87）大仲　恵，越山雅文，上田　匡ほか：paclitaxel と docetaxel の両薬剤にアナフィラキシー症状を呈した 2 例，産婦人科の進歩，2011; 63: 88–93.

88）Grant D S, Williams T L, Zahaczewsky M, et al: Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel（taxol）and docetaxel（taxotere）, *Int J Cancer*, 2003; 104: 121–129.

89）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: 648–651.

90）Chen J P, Lo Y, Yu C J, et al: Predictors of toxicity of weekly docetaxel in chemotherapy-treated non-small cell lung cancers. *Lung Cancer*, 2008; 60: 92–97.

91）Swain S M, Whaley F S, Ewer M S: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials, *Cancer*, 2003; 97: 2869–2879.

92）Von Hoff D D, Layard M W, Basa P, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure, *Ann Intern Med*, 1979; 91: 710–717.

93）Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al: Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas, *Cancer*, 2012; 118: 3330–3336.

94）Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al: Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network, *Ann Oncol*, 2012; 23: 501–508.

95）Elias A, Ryan L, Aisner J, et al: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine（MAID）regimen for adults with advanced sarcoma, *Semin Oncol*, 1990; 17: 41–49.

96）黒岡定浩，山崎直也，丸山　浩ほか：MAID 療法が著効した血管肉腫の 1 例，日本皮膚科学会雑誌，2011; 121: 691–697.

97）山崎直也，山本明史，高橋　聡ほか：血管肉腫に対する Mesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine（MAID）療法，日本皮膚科学会雑誌，2005; 115: 2299–2301.

98）Davis E J, Chugh R, Zhao L, et al: A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma, *Eur J Cancer*, 2015; 51: 1794–1802.

99）Leu K M, Ostruszka L J, Shewach D, et al: Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2004; 22: 1706–1712.

100）Ise Misaki, Funakoshi Takeru, Furuichi Yuki, et al：腹壁に生じた血管肉腫の一例　Stewart-Treves 症候群と病因を共有すると推定されるきわめて稀なバリアント（Case of angiosarcoma on the abdominal wall, an extremely rare variant, putatively shared the pathogenesis with Stewart-Treves syndrome）, *The Journal of Dermatology*, 2015; 42: 426–427.

101）Shkoukani M A, Carron M A, Tulunay O, et al: Angiosarcoma of the scalp with complete response to a biweekly gemcitabine and docetaxel（GEMDOC）chemotherapy regimen, *Ear Nose Throat J*, 2011; 90: E26-E29.

102）貫井麻未，上田重人，杉谷郁子ほか：ジェムシタビン＋パクリタキセルが奏効した乳腺血管肉腫再発の 1 例，日本臨床外科学会雑誌，2018; 79: 687–691.

103）Rosenberg S A, Lotze M T: Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes, *Annu Rev Immunol*, 1986; 4: 681–709.

104）増沢幹男，東　一紀，西岡　清：rIL-2 が著効を示した悪性血管内皮細胞腫，日本皮膚科学会雑誌，1988; 98: 367–369.

105）S-6820 臨床研究会：S-6820（遺伝子組換えヒトインターロイキン 2）の臨床第 2 相試験，*Biotherapy*, 1989; 3: 796–805.

106）池田重雄，石原和之：皮膚悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒトインターロイキン 2（rIL-2：TGP-3）の臨床第 2 相試験，*Skin Cancer*, 1989; 4: 367–387.

107）岡野絵里子，岡澤ひろみ，宮沢めぐみほか：横浜市立大学附属病院皮膚科における Angiosarcoma の統計的観察，*Skin Cancer*, 1999; 14: 107–110.

108）高野　晃，鈴木裕介，浅井俊弥：悪性血管内皮細胞腫の再発例に著効を示した rIL-2 持続動注法，日本皮膚科学会雑誌，1991; 101: 719–725.

109）酒井智恵，大川　司，太田幸則：悪性血管内皮細胞腫の rIL-2one shot 動注療法，日本皮膚科学会雑誌，1993; 103: 1777–1781.

110）大久保暁司，青木　律，糸井由里恵ほか：悪性血管内皮細胞腫の 1 例　r-IL2 を含めた集学的治療を行った MHE の長期生存例，*Skin Cancer*, 2001; 16: 196–200.

111）竹内章晃，吉田哲憲，森　弘樹ほか：動注化学療法が極めて有効であった頭部血管肉腫の 1 例，*Skin Cancer*, 1999; 14: 103–106.

112）嶋田聖子，慶田朋子，水嶋淳一ほか：頭部血管肉腫の 1 例，*Skin Cancer*, 2002; 17: 89–93.

113）増沢幹男：臨床皮膚科 治療のトピックス IL-2による悪性血管内皮細胞腫の治療，臨床皮膚科　1991; 45: 188–191.
114）増沢幹男，大川　司，稲村圭一：悪性血管内皮細胞腫に対するインターロイキン-2 局注療法の検討，日本皮膚科学会雑誌，1989; 99: 1459–1466.
115）鈴木裕介，高須　博，伊藤　篤：rIL-2 の局注・動注・切除術の組み合わせで完全に寛解した悪性血管内皮細胞腫の一例，皮膚科紀要，1992; 87: 47–52.
116）小澤俊幸，村岡道徳，矢部哲司ほか：IL-2 療法と減量手術により緩解した悪性血管内皮細胞腫の１例，形成外科，2003; 46: 625–631.
117）田中　厚，宮崎和廣：小範囲外科的切除と rIL-2 持続動注療法で寛解した悪性血管内皮細胞腫の１例，皮膚，1997; 39: 327–331.
118）山田嘉仁，滝口恭男，安田順一：Wilson-Jones 型血管肉腫肺転移による血胸に対し IL-2 の胸腔内投与が著効した１例，日本胸部疾患学会雑誌，1995; 33: 1441–1445.
119）千葉由幸，堀内義仁：悪性血管内皮腫に伴う難治性血気胸に対し胸膜癒着術が奏効した１例，日本皮膚科学会雑誌，2002; 112: 1265–1270.
120）天野雅子，石地尚興，上出良一ほか：肺転移に対し胸腔内インターロイキン２注入が奏効した頭部血管肉腫の１例，臨床皮膚科，2000; 54: 485–487.
121）増澤幹男：頭部脈管肉腫に対する局所 rIL-2/LAK 療法実践，反省，夢，*Skin Cancer*, 1996; 11: 42–45.
122）van der Graaf W T, Blay J Y, Chawla S P, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma（PALETTE）: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet*, 2012; 379: 1879–1886.
123）Schöffski Patrick, Ray-Coquard Isabelle Laure, Cioffi Angela, et al: Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes, *The Lancet Oncology*, 2011; 12: 1045–1052.
124）Schöffski P, Chawla S, Maki R G, et al: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, *Lancet*, 2016; 387: 1629–1637.
125）Kawai A, Araki N, Naito Y, et al: Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma, *Jpn J Clin Oncol*, 2017; 47: 137–144.
126）Kobayashi E, Naito Y, Asano N. et al: Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes, *Jpn J Clin Oncol*, 2019; 49: 938–946.
127）Fujisawa Y., Fujimura T., Matsushita S. et al. The efficacy of eribulin mesylate for patients with cutaneous angiosarcoma previously treated with taxane: a multicentre prospective observational study. Br J Dermatol 2020.
128）エーザイ株式会社：ハラヴェン　医薬品インタビューフォーム．
129）Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study, *Lancet Oncol*, 2015; 16: 406–416.
130）Kollár A, Jones R L, Stacchiotti S, et al: Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group（STBSG）retrospective analysis, *Acta Oncol*, 2017; 56: 88–92.
131）Gelderblom H, Judson I R, Benson C, et al: Treatment patterns and clinical outcomes with pazopanib in patients with advanced soft tissue sarcomas in a compassionate use setting: results of the SPIRE study, *Acta Oncol*, 2017; 56: 1769–1775.
132）Kitamura S, Yanagi T, Inamura Y, et al: Pazopanib does not bring remarkable improvement in patients with angiosarcoma, *J Dermatol*, 2017; 44: 64–67.
133）Fujiwara S, Nakano E, Nakamura K, et al: Pazopanib as a potential chemotherapy for cutaneous angiosarcoma: A case series of 10 patients from a single institution, *J Dermatol*, 2020.
134）Miura H, Shirai H: Low-dose administration of oral pazopanib for the treatment of recurrent angiosarcoma, *Clin Exp Dermatol*, 2015; 40: 575–577.
135）Ogata D, Yanagisawa H, Suzuki K, et al: Pazopanib treatment slows progression and stabilizes disease in patients with taxane-resistant cutaneous angiosarcoma, *Med Oncol*, 2016; 33: 116.
136）Suttle A B, Ball H A, Molimard M, et al: Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma, *Br J Cancer*, 2014; 111: 1909–1916.
137）Agulnik M, Yarber J L, Okuno S H, et al: An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas, *Ann Oncol*, 2013; 24: 257–263.
138）Maki R G, D'Adamo D R, Keohan M L, et al: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009; 27: 3133–3140.
139）Lebellec L, Bertucci F, Tresch-Bruneel E, et al: Prognostic and predictive factors for angiosarcoma patients receiving paclitaxel once weekly plus or minus bevacizumab: an ancillary study derived from a randomized clinical trial, *BMC Cancer*, 2018; 18: 963.
140）Robert C, Long G V, Brady B, et al: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, *N Engl J Med*, 2015; 372: 320–330.
141）Honda Y, Otsuka A, Ono S, et al: Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma, *Oncoimmunology*, 2017; 6: e1253657.
142）Shimizu A, Kaira K, Okubo Y, et al: Positive PD-L1 Expression Predicts Worse Outcome in Cutaneous Angiosarcoma, *J Glob Oncol*, 2017; 3: 360–369.
143）Bagaria S P, Gatalica Z, Maney T, et al: Association Between Programmed Death-Ligand 1 Expression and

the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Angiosarcoma, *Front Oncol*, 2018; 8: 71.
144）Botti G, Scognamiglio G, Marra L, et al: Programmed Death Ligand 1（PD-L1）Expression in Primary Angiosarcoma, *J Cancer*, 2017; 8: 3166–3172.
145）Kawamura A, Kawamura T, Riddell M, et al: Regulation of programmed cell death ligand 1 expression by atypical protein kinase C lambda/iota in cutaneous angiosarcoma, *Cancer Sci*, 2019; 110: 1780–1789.
146）Florou V, Rosenberg A E, Wieder E, et al: Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution, *J Immunother Cancer*, 2019; 7: 213.
147）Hamacher Rainer, Kämpfe Dietrich, Reuter-Jessen Kirsten, et al: Dramatic Response of a PD-L1-Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab, *JCO Precision Oncology*, 2018: 1–7.
148）Hofer S, Zeidler K, Schipf A, et al: Angiosarcoma of the scalp responding to nivolumab: a case report, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 530–531.
149）Momen S, Fassihi H, Davies H. R, et al: Dramatic response of metastatic cutaneous angiosarcoma to an immune checkpoint inhibitor in a patient with xeroderma pigmentosum: whole-genome sequencing aids treatment decision in end-stage disease, *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2019; 5.
150）Sindhu S, Gimber L H, Cranmer L, et al: Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy-a case report, *J Immunother Cancer*, 2017; 5: 58.
151）江川裕美，涌田あすか，石川牧子ほか：Mohs' chemosurgery を施行した頭部血管肉腫の 1 例，臨床皮膚科，2009; 63: 415–418.
152）森田美穂，上田喬士，渡会　晃ほか：Mohs ペーストで出血をコントロールした頭部血管肉腫の 1 例，皮膚科の臨床，2012; 54: 648–649.
153）渡部真奈，羽尾貴子，遠藤嵩大ほか：終末期の頭部血管肉腫に対して Mohs ペーストで局所コントロールを行った 1 例，臨床皮膚科，2018; 72: 1079–1083.
154）重山昌人，大萱豊秋，大久保恒正：患者の QOL 向上と薬剤師の関わり　院内製剤　各種疾患に対する特殊院内製剤設計と臨床応用　手術不能例に対する chemosurgical treatment への参画, 医薬ジャーナル, 2005; 41: 2289–2294.
155）吉野公二：【最近のトピックス 2009　Clinical Dermatology　2009】皮膚疾患治療のポイント　進行癌に対するモーズ軟膏療法，臨床皮膚科，2009; 63: 121–124.
156）峯垣裕介，松村由美，是枝　哲ほか：フェノール塗布により良好な局所コントロールの得られた血管肉腫の 1 例, Aesthetic Dermatology, 2007; 17: 300–303.
157）山本有紀，西出武司，上出康二ほか：血管肉腫に対するフェノール塗布の組織学的変化, *Aesthetic Dermatology*, 2003; 13: 176–179.
158）Kitagawa M, Tanaka I, Takemura T, et al: Angiosarcoma of the scalp: report of two cases with fatal pulmonary complications and a review of Japanese autopsy registry data, *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1987; 412: 83–87.
159）後藤秀人，綿貫祐司，宮沢直幹ほか：頭皮原発血管肉腫による続発性気胸 10 症例の臨床的検討，日本呼吸器学会雑誌，2008; 46: 85–91.
160）平田佳子，平井郁子，栗原佑一ほか：血気胸を伴う多発肺転移を合併した頭部血管肉腫の 1 例，臨床皮膚科，2018; 72: 341–345.
161）栗山幸子，江河勇樹，鈴木陽子ほか：気胸を繰り返した頭部血管肉腫の 2 例，皮膚科の臨床，2018; 60: 404–408.
162）増澤真実子，桑原慎治，増澤幹男ほか：肺転移が急性増悪した頭部血管肉腫の一剖検例，*Skin Cancer*, 2011; 26: 89–93.
163）Sinnamon A J, Neuwirth M G, McMillan M T, et al: A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma, *J Surg Oncol*, 2016; 114: 557–563.
164）Albores-Saavedra J, Schwartz A M, Henson D E, et al: Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007, *Annals of diagnostic pathology*, 2011; 15: 93–97.
165）Miki Y, Tada T, Kamo R, et al: Single institutional experience of the treatment of angiosarcoma of the face and scalp, *The British journal of radiology*, 2013; 86: 20130439.
166）加持達弥，大塚正樹，濱田利久ほか：臨床統計 岡山大学皮膚科における頭部血管肉腫 30 例の臨床統計，臨床皮膚科，2016; 70: 447–449.
167）長谷川智仁，松山かなこ，水野雄貴ほか：臨床統計 岐阜大学皮膚科で治療した血管肉腫 15 例の臨床的検討，臨床皮膚科，2016; 70: 903–907.
168）増澤幹男，東　一紀，西岡　清：rIL-2 が著効を示した悪性血管内皮細胞腫，日本皮膚科学会雑誌，1988; 98: 367–369.
169）S-臨床研究会：S-6820（遺伝子組換えヒトインターロイキン 2）の臨床第 2 相試験，*Biotherapy*, 1989; 3: 796–805.
170）桑原理充，小林信彦，浅田秀夫ほか：当院における皮膚血管肉腫 16 例の治療経験, 皮膚の科学, 2014; 13: 273–277.
171）藤井弘子，谷岡未樹，藤澤章弘：京都大学皮膚科における血管肉腫：過去 23 年 29 例の臨床的検討，日本皮膚科学会雑誌＝*The Japanese journal of dermatology* 2013; 123: 1945–1953.
172）池田重雄，石原和之：皮膚悪性腫ように対する遺伝子組換え型ヒトインターロイキン 2（rIL-2：TGP-3）の臨床第 2 相試験，*Skin Cancer*, 1989; 4: 367–387.
173）Ohguri T, Imada H, Nomoto S, et al: Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy, *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2005; 61: 1446–1453.
174）大久保暁司，青木　律，糸井由里恵ほか：r-IL2 を含めた集学的治療を行った MHE の長期生存例，*Skin cancer: official organ of the Japanese Society for Skin Cancer*＝皮膚悪性腫瘍研究会機関誌，2001; 16: 196–200.
175）名嘉眞武国，濱田尚宏，辛島正志：頭部血管肉腫の 1 例報告と久留米大学皮膚科における血管肉腫 12 例（1985～2001 年）の臨床的検討，臨床皮膚科，2003; 57: 231–236.
176）江守裕一，稲積豊子，木村俊次：症例報告 頭部に生じた

血管肉腫の 1 例：結節病変に対する rIL-2 の術前投与について，臨床皮膚科，2003; 57: 744–746.

177）嶋田聖子，慶田朋子，水嶋淳一ほか：頭部血管肉腫の 1 例, *Skin cancer: official organ of the Japanese Society for Skin Cancer* = 皮膚悪性腫瘍研究会機関誌，2002; 17: 89–93.

178）志賀久里子，成田智彦，大磯直毅ほか：近畿大学皮膚科で経験した頭部血管肉腫の 15 例，*Skin Cancer*, 2015; 29: 298–302.

179）古田淳一，梅林芳弘：遺伝子組換え型ヒトインターロイキン-2 による著明な好酸球増多，西日本皮膚科，2002; 64: 311–314.

180）小池雅人, 濱崎洋一郎, 嶋岡弥生：症例 遺伝子組換型 IL-2（rIL-2）による重症間質性肺炎を合併した血管肉腫の 1 例，皮膚科の臨床，2012; 54: 1777–1780.

181）Lee B L, Chen C F, Chen P C, et al: Investigation of Prognostic Features in Primary Cutaneous and Soft Tissue Angiosarcoma After Surgical Resection: A Retrospective Study, *Ann Plast Surg*, 2017; 78: S41-S46.

182）Kollar A, Jones R L, Stacchiotti S, et al: Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group（STBSG）retrospective analysis, *Acta Oncol*, 2017; 56: 88–92.

183）Ogata D, Kiyohara Y, Yoshikawa S, et al: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease, *Eur J Dermatol*, 2016; 26: 254–259.

184）Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, et al: Pazopanib: an alternative in taxane-resistant cutaneous angiosarcoma, *Eur J Dermatol*, 2014; 24: 267–268.

185）Fujiwara S, Nagai H, Nakamachi Y, et al: Refractory metastasis of cutaneous angiosarcoma showing complete response to pazopanib, *Eur J Dermatol*, 2015; 25: 71–73.

186）Kitamura S, Hata H, Imafuku K, et al: Pazopanib can preserve cosmetic quality of life even in end-stage angiosarcoma, *Clin Exp Dermatol*, 2015; 40: 931–933.

187）Tomita H, Koike Y, Asai M, et al: Angiosarcoma of the scalp successfully treated with pazopanib, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: e19-e21.

188）Fujisawa Y, Yoshino K, Fujimura T, et al: Cutaneous Angiosarcoma: The Possibility of New Treatment Options especially for Patients with Large Primary Tumor, *Frontiers in oncology*, 2018; 8.

189）D'Angelo S P, Mahoney M R, Van Tine B A, et al: Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma（Alliance A091401）: two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials, *Lancet Oncol*, 2018; 19: 416–426.