

〈脳神経外科速報 vol.32 no.2 e20223202b, 2022〉

小脳出血にて発症した 肺血管肉腫原発の 転移性脳腫瘍の1例

濱田有深¹⁾, 奥田武司¹⁾, 西川裕作²⁾, 中尾剛幸¹⁾, 田崎貴之³⁾, 吉岡宏真¹⁾,
清水重喜^{4, 5)}, 高橋 淳¹⁾

1) 近畿大学医学部脳神経外科 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

2) 近畿大学医学部呼吸器内科

3) 八家病院脳神経外科

4) 近畿大学医学部病理学講座

5) 近畿中央呼吸器センター臨床検査部

Key Slide

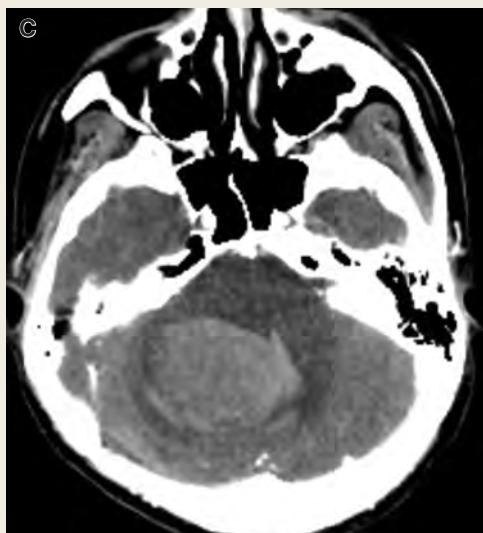


Fig.1

C : Head CT scan, taken after decline in the level of consciousness, showed an enlarged cerebellar hematoma.

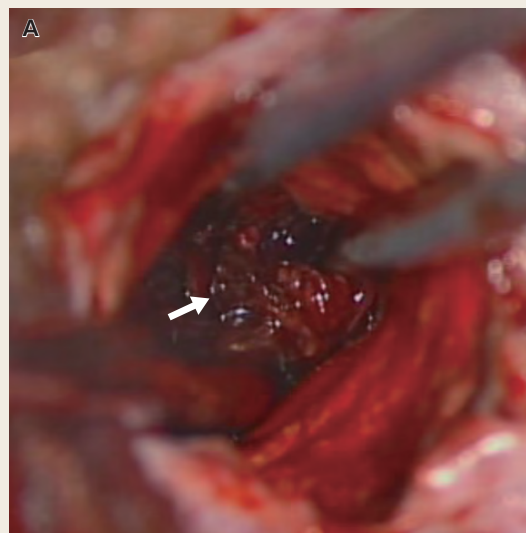


Fig.2

A : Intraoperative view: Tumor-like lesion in the hematoma cavity (white arrow) .

Cerebellar hemorrhage caused by brain metastasis from angiosarcoma of the lung: A case report

Yuumi HAMADA ¹⁾, Takeshi OKUDA ¹⁾, Yuusaku NISHIKAWA ²⁾, Takayuki NAKAO ¹⁾,
Takayuki TASAKI ³⁾, Hiromasa YOSHIOKA ¹⁾, Shigeki SIMIZU ^{4,5)}, Jun C. TAKAHASHI ¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kindai University Faculty of Medicine

2) Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University Faculty of Medicine

3) Department of Neurosurgery, Hakka Hospital

4) Department of Pathology, Kindai University Faculty of Medicine

5) Department of Clinical laboratory, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Angiosarcoma is a rare malignant tumor with an aggressive clinical course and poor prognosis. Herein, we report a case of cerebellar hemorrhage caused by brain metastasis from angiosarcoma of the lung.

This 36-year-old man was admitted to the department of Internal Medicine of our hospital for detailed evaluation of his lung lesions. Partial lung resection was performed after bronchoscopy failed to provide a definitive diagnosis of the lesion. His consciousness level dropped during the post operative course, and the computed tomography (CT) scan of his brain revealed a cerebellar hemorrhage. Craniotomy was performed to remove the hematoma and a tumor-like lesion, found within the hematoma, was sent for pathological examination. The pathological diagnosis was angiosarcoma. Histopathological diagnosis of the lung lesion was also angiosarcoma; hence, a definitive diagnosis of “metastatic brain tumor originating from angiosarcoma of the lung” was made.

Postoperative contrast-enhanced Magnetic resonance (MR) imaging revealed two small metastatic brain tumors; thus, we concluded that the patient had multiple brain metastases. While postoperative therapy was being considered for these lesions, he became comatose after a further drop in the consciousness level. Head CT scan showed intra-tumoral hemorrhage of the previously diagnosed metastases and the patient died on the following day.

Metastatic brain tumors from angiosarcoma are extremely rare and have a poor prognosis due to limited treatment options. Therefore, treatment modality, including surgical resection, should be designed on a case-by-case basis.

Key Words : cerebellar hemorrhage, metastatic brain tumor, angiosarcoma

(Received July 31, 2021; Accepted October 6, 2021)

Correspondence to Takeshi OKUDA, M.D.,

Department of Neurosurgery, Kindai University Faculty of Medicine 377-2 Ohnohigashi, Osakasayama-shi, Osaka, 589-8511, Japan

E-mail: okuda [at] med.kindai.ac.jp

I. 諸言

血管肉腫は軟部肉腫全体の2%を占め、頭頸部の皮膚を好発部位とするが、乳房や四肢、肝臓や心臓などの実質臓器にも発生する¹⁾。悪性度が高く急速に進行する上に難治性であるため一部を除いて標準的治療方針は確立されておらず、予後不良疾患である。血管肉腫の中樞神経系への転移に関しては症例報告が散見されるが、極めて稀な疾患であるため正確な頻度は不明である。今回、我々は肺病変の精査中、小脳出血にて発症した肺血管肉腫原発の転移性脳腫瘍を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症例呈示

患者：30歳代男性。特記すべき既往歴、家族歴はなし。

現病歴：4カ月前より徐々に増悪する咳嗽、胸痛が出現し、さらに血痰も出現したため近医を受診した。この結果、胸部X線にて両側肺野にびまん性すりガラス状陰影を認めたため、当院呼吸器内科紹介となった。胸部 computed tomography (CT) ではすりガラス状陰影に加えて多発する結節影も確認され (Fig. 1A)、悪性疾患の鑑別のため気管支鏡検査目的にて入院となった。

入院後経過：呼吸器内科入院後、気管支鏡検査を施行した。内視鏡下ではびまん性の出血所見を認め、左上葉の結節より生検を行うも確定診断を得ることができなかった。しかし、悪性疾患等の鑑別が必要であったため、呼吸器外科にて胸腔鏡下右肺部分切除術が施行された。術中・術後は特に合併症は認められなかったが、術後3日目に突然の頭痛、嘔吐が出現し、頭部CTにて小脳出血を認めたため当科紹介となった (Fig. 1B)。この時点ではまだ肺病変の病理組織学的診断は未確定であった。診察時の身体学的所見では発症前は正常範囲内の血圧 (100/50 mmHg 前後で推移) であったが発症時は 158/56 mmHg と高血圧を呈していた。意識状態は発症時 Japan Coma Scale (JCS) 2 であったが急激に悪化した結果、診察時は JCS 30 であり、水平性眼振を認めた。血圧も 182/90 mmHg と急上昇しており、降圧療法を開始した。発症時と比較して急激に症状が悪化しているため再出血を疑い、また脳血管病変の精査のため CT angiography を施行した。この結果、明らかな血管異常は確認されなかったがさらに血腫の拡大を認めたため (Fig. 1C)、緊急にて開頭血腫除去術を施行した。

手術所見：左下側臥位、右後頭下開頭にて血腫除去術施行。血腫を吸引にて除去すると一部に弾性硬の明らかに血腫とは異なる腫瘍性病変を認めたため (Fig. 2A)、

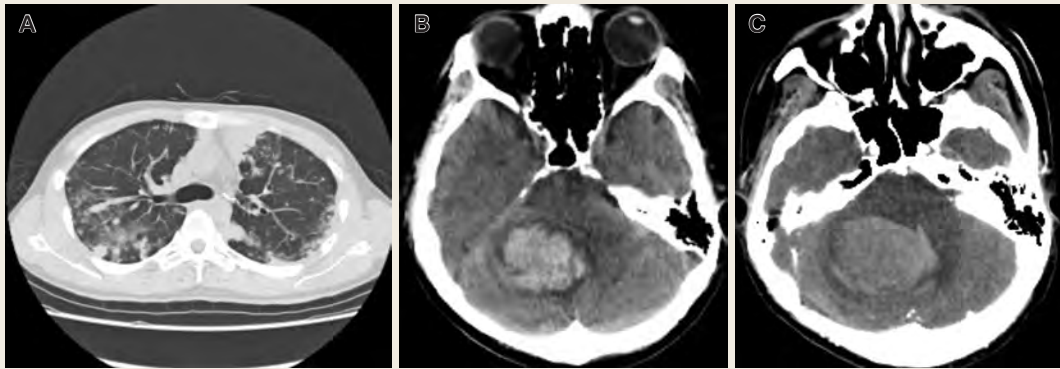


Fig. 1

- A : Chest CT scan showed ground-glass opacity and multiple nodules.
 B : Head CT scan, taken after the onset of sudden headache, showed right cerebellar hemorrhage.
 C : Head CT scan, taken after decline in the level of consciousness, showed an enlarged cerebellar hematoma.

この病巣を摘出して病理組織学的診断を行った。

術後経過：速やかに意識障害は改善し、軽度の右小脳失調症状を残すのみであった。病理組織学的診断は血管肉腫と確定、また肺病変の病理組織学的診断も同様であり、血管肉腫原発の転移性脳腫瘍と確定診断した (Fig. 2B ~ D)。皮膚異常所見は認めず、胸腹部造影 CT においても他臓器病変は指摘されなかったため、肺血管肉腫原発と考えられた。リハビリテーションを継続しながら今後、全身薬物療法の導入を検討していたが、術後の造影 magnetic resonance imaging (MRI) にて右前頭葉と左後頭葉の2カ所に微小な転移病巣を認めた (Fig. 3A, B)。このため、全身薬物療法の導入前に局所治療を検討していたが、この経過中に再度意識障害が出現し、頭部 CT にて多発する脳内出血が確認された (Fig. 3C)。出血部位から既存の転移性脳腫瘍による腫瘍内出血と考えられた。再度の外科的治療も検討したが、ご家族も再治療は希望されず、翌日死亡退院となった。小脳出血発症から全経過2週間であった。

病理組織学的所見：Hematoxylin Eosin (HE) 染色では紡錘形細胞の密な増殖を認め、これらの腫瘍細胞は核分裂像を伴い、周囲組織に出血性変化がみられた (Fig. 2B)。免疫染色では CD31 と CD34 に陽性所見を認め (Fig. 2C, D)、血管肉腫と確定診断した。

III. 考 察

血管肉腫を原発とする転移性脳腫瘍に関して、Drosos らは 48 症例をまとめたシステマティックレビューを報告している¹⁾。この報告では、転移性脳腫瘍発症時の

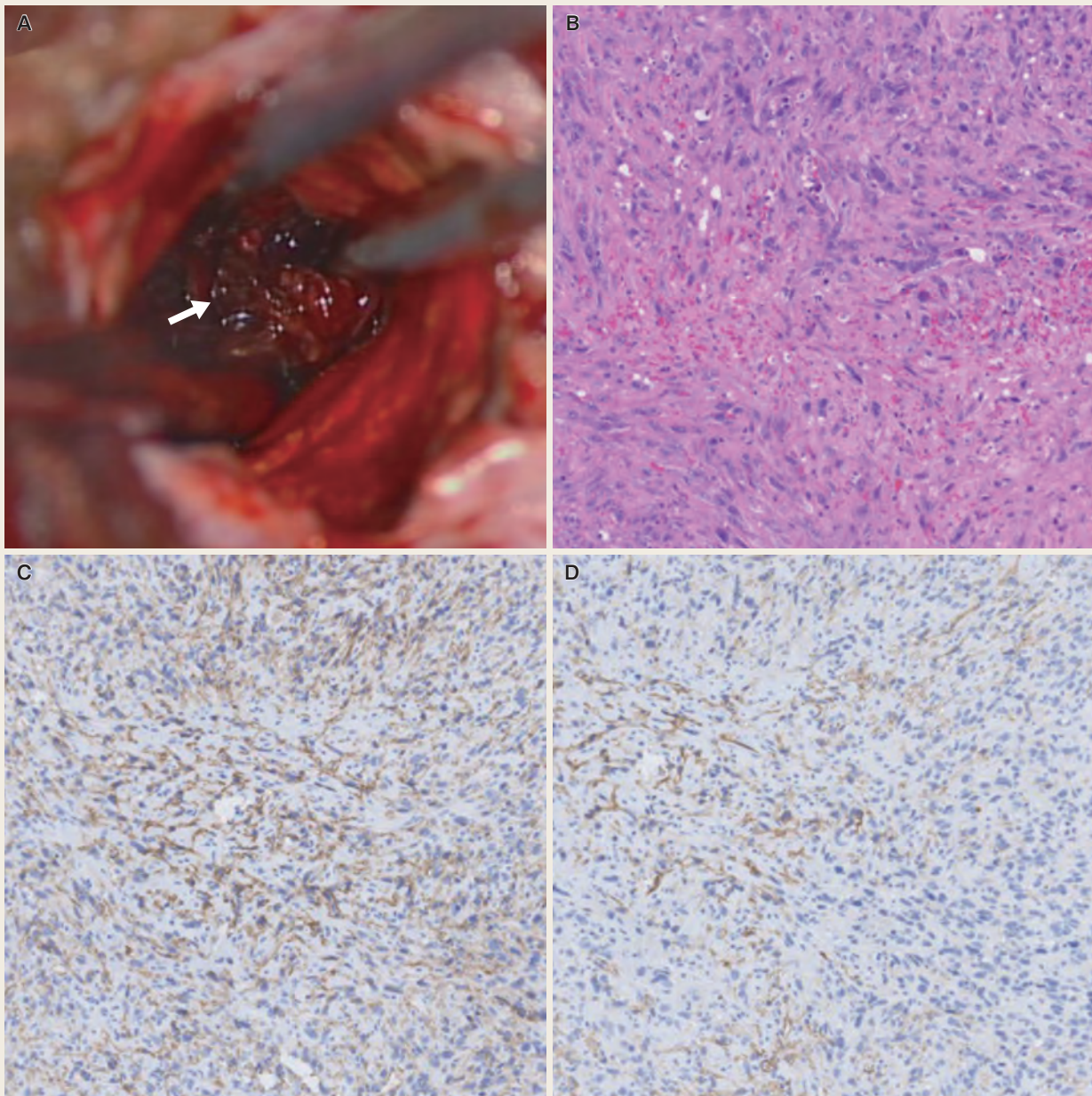


Fig. 2

A : Intraoperative view: Tumor-like lesion in the hematoma cavity (white arrow).

B : Histopathological findings: Hematoxylin and eosin (HE) staining (200 ×) showed proliferation of spindle-shaped cells with high mitotic rate and hemorrhage in the surrounding tissue.

C : Immunohistochemical analysis: the lesion was positive for CD31, 100 × .

D : Immunohistochemical analysis: the lesion was positive for CD34, 100 × .

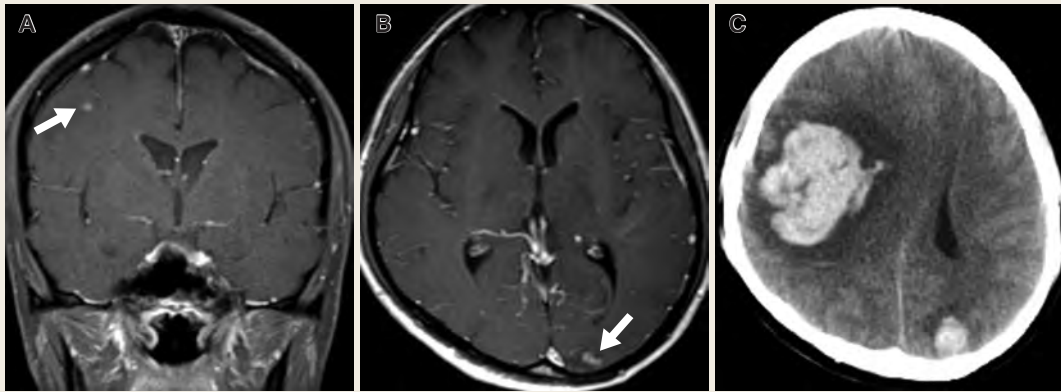


Fig. 3

- A** : Magnetic resonance (MR) imaging with contrast (coronal image) : Metastatic brain tumor in the right frontal lobe (white arrow).
B : MR imaging with contrast (axial image) : Metastatic brain tumor in the left occipital lobe (white arrow).
C : Multiple hemorrhages in the two remote metastatic lesions.

平均年齢は 47.9 歳と若年であり，また血管肉腫の診断後，転移性脳腫瘍発症までの期間は平均 4.9 カ月とされ，短期間で急速に進行する病態であることは明らかであった．原発臓器は心臓（37%）が最多であり，次に大動脈，肺（9.3%）が報告されている．他臓器としては皮膚，膀胱，大腸，内頸動脈，脾臓，下肢，胸骨，卵巣，前立腺，肝臓などが挙げられており，本症例においても年齢や急速進行病態，原発臓器などの特徴が一致する結果であった．転移経路は血行性が主であり，最多の他臓器転移部位は肺であった．脳内における病巣の局在は前頭葉が 41.6% と最多であり，次に頭頂葉（20.8%），小脳（12.5%）が挙げられ，転移個数に関しては単発，多発とも同程度であった．本症例は脳内出血にて発症したが，Drosos らの解析においても 33.3% が腫瘍内出血に伴う急性発症であった．

脳腫瘍の腫瘍内出血発症率に関して Lieu らは 761 例の解析結果を報告している²⁾．全脳腫瘍における出血発症率は 3.5% であったが，原発性脳腫瘍（2.4%）と転移性脳腫瘍（9.3%）において大きな差を認めた．しかし，転移性脳腫瘍において約半数を占める原発である肺がんでは 4.8% であり，一部の肝細胞がん（67%）や悪性黒色腫（50%）などの易出血性の原発がんが全体の出血発症率を上昇させているものと考えられた．Okuda らも肝細胞がん原発の転移性脳腫瘍 38 例の解析から出血発症率は 39.5% と報告しており³⁾，転移性脳腫瘍の出血発症率は原発がんの特性によるものと考えられた．血管肉腫も易出血性は明らかであるため，本症例における出血発症も矛盾はないものと考えられた．特に 2 回目の微小病巣から巨大な血腫を形成した所見は，脳動脈瘤などの血管病変からの出血を疑うほどの重篤な出血形態

であり、血管肉腫の高度易出血性を裏付ける所見でもあった。

血管肉腫の治療方針はいまだ確立された標準治療は定まっていないが、皮膚原発に関しては2021年に日本皮膚科学会より皮膚血管肉腫診療ガイドラインが作成されている⁴⁾。また、近年では全身薬物療法としてタキサン系抗悪性腫瘍薬であるパクリタキセルの有効性が報告されており⁵⁾、その他に分子標的薬であるパゾパニブも使用されている⁶⁾。遠隔転移に関しても前述の全身薬物療法の導入が推奨されているが、転移性脳腫瘍に関してはこれら薬物療法の効果は期待できず、他治療の選択が望ましいと考えられる。転移性脳腫瘍の標準的治療手段として第一選択は定位放射線照射を含めた放射線治療が選択される。血管肉腫の放射線感受性に関しては感受性良好とされる場合や感受性不良と報告される場合もあり、現状では一定の見解は得られていない。放射線感受性の低い原発がんに対しても優れた治療成績が報告されている定位放射線照射に関しては、Flanneryらが肉腫原発の転移性脳腫瘍に対しても局所制御率88%と高い有効性を報告している⁷⁾。血管肉腫症例においても定位放射線照射は治療選択肢となり得ると考えられた。

本症例では小脳出血にて意識障害を呈していたため、緊急にて外科的治療を行った。当初、血管肉腫の病理組織学的診断は未確定であったため、若年発症の脳出血として脳動静脈奇形等も疑い、血管病変精査後に緊急にて開頭血腫除去術を施行した。この結果、術中に腫瘍性病変を認め、診断確定に至った。術後も速やかに意識障害等は改善し、karnofsky performance status (KPS)も80%まで回復した。本症例では外科的治療が最適な治療手段であったが、Deguchiらも腫瘍摘出術を施行した肉腫22例を解析しており、外科的治療は速やかなKPS改善が得られることが最大の利点であると報告している⁸⁾。血管肉腫に対する外科的治療も出血合併例に対する血腫除去効果も含めて、病理組織学的診断の確定や症候の早期改善を目的として有用性は高いと考えられた。また、病理組織学的診断における免疫染色では血管肉腫に特異的なマーカーは乏しいが、その中でも血管内皮細胞マーカーであるCD31は感度、特異度とも高いマーカーとして報告されている。その他に同じく血管内皮細胞マーカーであるCD34も陽性率が高いとされる⁹⁾。血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞の鑑別に関する免疫染色ではD2-40が有用性の高いマーカーとされるが、血管肉腫症例ではD2-40も陽性所見を呈することが多く、最終的な鑑別は困難とされる^{10, 11)}。

血管肉腫原発の転移性脳腫瘍症例における予後は、Drososらの報告では転移性脳腫瘍診断後の平均生存期間は7.2カ月とされる。治療内容による生存期間は内科的治療単独では8.5カ月、内科的治療に加えて外科的治療（腫瘍摘出術）を施行し

た群では平均生存期間9.6カ月であった。Best supportive careでは4.3カ月であり、全症例における主な死因は中枢神経死が35.4%と最多であった¹⁾。また、Leeらは中枢神経系原発の血管肉腫に関して32症例をまとめて報告している¹²⁾。転移症例同様に原発症例も易出血性の特徴を有しており、この報告による平均生存期間は外科的治療単独16.9カ月、外科的治療+放射線治療31.4カ月、外科的治療+放射線治療+薬物療法25カ月であった。

血管肉腫を原発とする転移性脳腫瘍は極めて稀であり、また現状では有効な治療選択肢も乏しい。2015年に本邦において血管肉腫の原因遺伝子である融合遺伝子NUP160-SLC43A3が同定されたこともあり¹³⁾、今後の血管肉腫のメカニズム解明、新規治療法開発に期待するところである。

IV. 結 語

小脳出血にて発症した血管肉腫原発の転移性脳腫瘍を経験した。血管肉腫は高度易出血性腫瘍であるため腫瘍内出血による発症が多く、また標準治療も確立されていないため生命予後は不良である。現時点では外科的治療も含めた症例ごとに最適な治療手段を選択すべきである。

文献

- 1) Drosos E, et al: Angiosarcoma-related cerebral metastases: a systematic review of the literature. *Neurosurg Rev* 43: 1019-38, 2020
- 2) Lieu AS, et al: Brain tumors with hemorrhage. *J Formos Med Assoc* 98: 365-7, 1999
- 3) Okuda T, et al: Clinical outcomes of brain metastases from hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study and a literature review. *Int J Clin Oncol* 23: 1095-100, 2018
- 4) 藤澤康弘ほか：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. *日皮会誌* 131: 245-77, 2021
- 5) Penel N, et al: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 26: 5269-74, 2008
- 6) van der Graaf WT, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379: 1879-86, 2012
- 7) Flannery T, et al: Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 513-9, 2010
- 8) Deguchi S, et al: Surgical outcome and graded prognostic assessment of patients with brain metastasis from adult sarcoma: multi-institutional retrospective study in Japan. *Int J Clin Oncol* 25: 1995-2005, 2020
- 9) Hart J, Mandavilli S: Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 135: 268-72, 2011
- 10) Bassarova AV, et al: D2-40 is not a specific marker for cells of mesothelial origin in serous effusions. *Am J Surg Pathol* 30: 878-82, 2006
- 11) Donghi D, et al: Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 1230-4, 2010
- 12) Lee C, et al: Primary Brainstem Angiosarcoma Mimicking Cavernous Malformation. *World Neurosurg* 139: 232-7, 2020
- 13) Shimozono N, et al: NUP160-SLC43A3 is a novel recurrent fusion oncogene in angiosarcoma. *Cancer Res* 75: 4458-65, 2015