皮膚がん診療ガイドライン第 4 版
皮膚血管肉腫診療ガイドライン 2025

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
皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（皮膚血管肉腫診療ガイドライングループ）
藤澤康弘[1)]　吉岡靖生[2)]　吉野公二[3)]　藤村　卓[4)]　内藤陽一[5)]　増澤真実子[6)]
大芦孝平[7)]　中野英司[8)]　加藤裕史[9)]　武藤雄介[10)]　古賀弘志[11)]　宮垣朝光[12)]
内　博史[13)]　中村泰大[14)]　浅越健治[15)]

2025 年 4 月 20 日更新版

目次

第 1 章　皮膚血管肉腫診療ガイドラインについて―― 559
1.　本ガイドラインの目的―― 559
2.　改訂の目的―― 560
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―― 560
4.　本ガイドラインを使用する場合の注意事項―― 560
5.　改訂ガイドラインの特徴―― 560
6.　エビデンスの収集方法―― 561
7.　システマティックレビューの方法―― 561
7.1　個々の報告に対する評価―― 561
7.2　エビデンス総体の総括―― 561
7.3　定量的システマティックレビュー―― 562
7.4　定性的システマティックレビュー―― 562
7.5　システマティックレビューレポートの作成―― 562
8.　推奨決定の方法―― 562
8.1　各 CQ 担当者での検討―― 562
8.2　各推奨決定会議―― 562

1）愛媛大学皮膚科（皮膚血管肉腫診療ガイドライン代表委員）
2）がん研究会有明病院放射線治療部
3）がん研究会有明病院皮膚腫瘍科
4）東北大学皮膚科
5）国立がん研究センター東病院腫瘍内科
6）北里大学皮膚科
7）埼玉県立がんセンター皮膚科
8）国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科
9）名古屋市立大学皮膚科
10）みやざ県南中核病院皮膚科
11）北戸田アルプス皮フ科（統括委員）
12）聖マリアンナ医科大学皮膚科（統括委員）
13）九州がんセンター皮膚腫瘍科（統括委員）
14）埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（統括委員長）
15）岡山医療センター皮膚科

9. 作成過程における CQ 番号の変更について 562
10. ガイドライン改訂作業の実際 562
11. 外部評価，パブリックコメントおよび専門家コメント 563
12. 今後の改訂と目指すべき改訂のあり方 563
13. 出版後のガイドラインのモニタリング 563
14. 資金 563
15. 利益相反 563
15.1 利益相反の申告 563
15.2 利益相反への対応と対策 564
第 2 章 皮膚血管肉腫診療総論 564
1. 皮膚血管肉腫の疫学と病因 564
1.1 疫学 564
1.2 病因による分類 565
（1）頭部および顔面に発症する血管肉腫 565
（2）慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫 565
（3）放射線照射後血管肉腫 565
1.3 リスク因子 566
2. 皮膚血管肉腫の診断 566
2.1 臨床所見 566
2.2 病理組織 567
2.3 分子生物学的異常 569
2.4 画像診断 569
3. 皮膚血管肉腫の病期分類 570
3.1 American Joint Committee of Cancer（AJCC）/The Union for International Cancer Control（UICC）system 570
3.2 増澤らによる試案 571
4. 手術療法 571
4.1 原発巣 571
4.2 リンパ節 571
4.3 遠隔転移 572
5. 放射線療法 572
5.1 原発巣 572
5.2 リンパ節 573
6. 化学療法 574
6.1 遠隔転移のない皮膚血管肉腫の一次治療における化学療法の役割 574
6.2 単剤化学療法 575
（1）Paclitaxel（PTX） 575
（2）Docetaxel（DTX） 575
（3）Doxorubicin（DXR） 575
（4）Gemcitabine（GEM） 576

6.3　多剤併用療法 576
（1）Mensa＋DXR＋IFM＋DTIC（MAID 療法） 576
（2）GEM＋DTX（GD 療法） 576
7.　免疫療法 576
7.1　Interleukin-2（IL-2） 576
7.2　Lymphokine-Activated Killer（LAK）療法 577
8.　新規治療薬 577
8.1　化学療法 577
（1）Eribulin 577
（2）Trabectedin 577
8.2　分子標的薬 578
（1）Pazopanib 578
（2）Bevacizumab 578
（3）Bevacizumab＋PTX 578
（4）Sorafenib 578
8.3　免疫チェックポイント阻害薬 578
9.　緩和 579
9.1　Mohs ペースト・フェノール腐食 579
9.2　胸膜癒着 579
9.3　放射線療法 579
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 580
CQ1.　遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して広範切除及び術後放射線療法よりも化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）の方が勧められるか？ 580
CQ2.　Paclitaxel を用いた化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）後に皮膚病変が残存した場合，切除と薬剤変更のどちらが勧められるか？ 583
CQ3.　Paclitaxel に不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，docetaxel と比べ pazopanib もしくは eribulin は勧められるか？ 585
CQ4.　Paclitaxel（PTX）に不応・不耐となった皮膚血管肉腫が tumor mutational burden（TMB）-high であった場合，従来の軟部肉腫治療薬より pembrolizumab は勧められるか？ 589
CQ5.　頭頸部以外の皮膚血管肉腫症例に対して，頭頸部症例と同様の一次治療は勧められるか？ 592

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 quality of life 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さまざま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改訂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．

表 1　皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（皮膚血管肉腫診療ガイドライングループ）委員

統括委員長	中村泰大	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科
統括委員	内博史	九州がんセンター皮膚腫瘍科
	宮垣朝光	聖マリアンナ医科大学皮膚科
	古賀弘志	北戸田アルプス皮フ科
作成委員（代表委員）	藤澤康弘	愛媛大学皮膚科
作成委員	浅越健治	岡山医療センター皮膚科
	増澤真実子	北里大学皮膚科
	吉野公二	がん研究会有明病院皮膚腫瘍科
	藤村卓	東北大学皮膚科
	加藤裕史	名古屋市立大学皮膚科
	大芦孝平	埼玉県立がんセンター皮膚科
	中野英司	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科
	武藤雄介	宮城県南中核病院皮膚科
	内藤陽一	国立がん研究センター東病院腫瘍内科
	吉岡靖生	がん研究会有明病院放射線治療部

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[1]，そして 2021 年には皮膚血管肉腫診療ガイドライン[2]が出版されている．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，2021 年版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，名称も「頭部血管肉腫」から「皮膚血管肉腫」に変更している．そして今回，他の皮膚がんとともに診療ガイドラインを改訂することとなり，本版を作成した．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，さまざまなクリニカルクエスチョン（Clinical question：CQ）は存在することから，前回改訂後に公表された新たな治療なども含めて今回の改訂で検討することとした．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針であるが，実際の診療行為を強制するものではなく，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，軟部肉腫全般に使用可能な新規薬剤が保険適用され，治療方法が多様化してきていることから，今回の改訂ではさまざま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訂にあたっては，皮膚がん診療ガイドライン策定委員会が設置され，これまでのメラノーマ，基底細胞癌，乳房外パジェット病，皮膚リンパ腫，有棘細胞癌，皮膚血管肉腫に今回新たにメルケル細胞癌を加えた 7 つ

表 2　エビデンス総体の統括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

の作成グループが改訂にあたった．策定委員会には委員長，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．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 2020 年改訂の Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 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．前々版では 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 CQ を作成し後半に記述した．

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できないと記載されているため[3]，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 5 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 2023 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．

検索後の文献は，原則として 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 2020 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，アウトカムごと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」と呼び，エビデンス総体の総括に関する評価を行い，エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を 1 つに決定した．エビデンス総体の総括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ことになっていたが，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 CQ5 以外なかったため，CQ5 以外は施行しなかった．

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 CQ5 を除いてメタアナリシスができなかったため，CQ5 以外の 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．

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　1
・行うことを弱く推奨する　2
・行わないことを弱く推奨する　3
・行わないことを強く推奨する　4
・推奨なし　5

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．なお，各 CQ の解説文中に，推奨の向きと強さおよびエビデンス総体の強さを推奨度として記載した．

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．ガイドライン改訂作業の実際

皮膚血管肉腫診療ガイドラインは 2023 年 3 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．なお，会議はオンラインで行った．全体委員会との連絡は基本的にメールベースで行った．

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を行い，その後実際に委員が集合して行うグループ会議をオンラインで行った．第 1 回ガイドライン全体会議の後に行った 2023 年 4 月のグループ会議で統括委員の内　博史参加の下，CQ 作成委員（藤澤康弘，吉岡靖生，吉野公二，内藤陽一，藤村　卓）とシステマティックレビューチーム（大芦孝平，武藤雄介，加藤裕史，宮城拓也，浅越健治，中野英司，増澤真実子）の役割を決定した．引き続き CQ 作成委員による会議を行い，各委員より最低 2 つの重要臨床課題を提示した上で，そこから設

定が可能なCQについて検討を行った．その結果，5つのCQを決定した．このCQに基づき2023年6月に文献検索を日本医学図書館協会に依頼し，2023年9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．メールベースで「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」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5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．2024年4月に推奨決定会議を開催し，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．なお，宮城委員は一身上の都合にて2024年4月をもって委員を退任したため，推奨決定会議には参加しなかった．

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（2024年11月18日～12月18日）．もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より，学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2024年11月1日～11月28日）．さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営するEBM普及推進事業Mindsおよび日本皮膚悪性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した（2024年11月1日～11月28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

国内外いずれ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[4]，その改訂版である皮膚血管肉腫ガイドライン[5]，そして最近では2024年にイタリアサルコーマグループが発行した皮膚原発を含む血管肉腫のガイドライン[6]のみである．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．非常にまれでランダム化比較試験が難しい皮膚血管肉腫は最新治療の恩恵になかなかあずかれないが，近年のゲノム医療やチェックポイント阻害薬の導入などがん診療を取り巻く環境は大きく変化しており，数年の間隔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開から2021年の改訂まで6年の間隔があったが，今回は3年という短い間隔での改訂となっている．このため，総論部分に関しては基本的に2021年の診療ガイドライン[2]の内容を踏襲しており，基本的な記載事項に変更はないが，新規治療薬の情報などが総論部分における主な改訂となる．なお，今後も新規治療薬の保険適用など診療内容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．

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ことから，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ない．

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

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≦

にて金額区分（表 3A，B）とともに申告した．対象期間は 2021 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日までとした．委員長の藤澤康弘は皮膚血管肉腫に対する nivolumab の有効性を検証する医師主導治験の責任医師のため，自己申告書にて経済的な COI があったが該当する CQ がなかったため投票を棄権しなかった．その他の委員は今回の推奨決定にあたって経済的な COI を有する該当企業・団体はなかったが，学術的な面での COI に関しては CQ のレビューに採用された文献の第一著者は学術的 COI 有りと判断して，該当する CQ の推奨決定の投票の際には投票に参加しないこととした．

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，前述の通り推奨決定の投票には参加しなかった．

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肉腫で，最近の統計では軟部肉腫の約 2〜3% 程度と報告されており[7,8]，1% 程度とされていた以前の報告[9]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[8,10]．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[11]．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，放射線療法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[12]．また，Rouhani ら[13]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[13～15]．なお米国での統計調査おいて，皮膚血管肉腫の発症率は白人で高く，アフリカ系米国人では低い傾向にある[10, 13, 15]．

本邦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がん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[16]．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，この数字が本邦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．また，本邦のがん登録情報の解析によると 2016～2017 年の 2 年間での登録症例数は 320 例であり，本邦の人口統計データによる補正をした人口 100 万人当たりの発症頻度は 1.1 人であった[17]．人口統計データによる調整による違いもあるが，いずれも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[18]．男女比は欧米，本邦ともおよそ 2：1 程度である[13, 17～19]．皮膚以外の血管肉腫ではおおむね男女差がないとされるが[20]，乳房温存手術後放射線療法に伴う女性罹患率の増加が示唆されている[8]．

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 80～90%[17, 19]，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[11, 13]．外傷や紫外線が誘因となる可能性が示唆されており，日本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[19]．外傷の既往は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（VEGFR）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がある．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[21]，やはり因果関係は明らかになっておらず，少なくとも単一のリスク因子ではないとの考えが主流と思われる[13]．

（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[22]．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や[23]，フィラリア症[24]，外傷後のリンパ浮腫に続発した例の報告がある[25]．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[26, 27]．近年では乳癌の治療として乳房温存手術が増加したため術後の慢性リンパ浮腫が減少し，それに伴い当初の報告である“乳癌術後の”Stewart-Treves 症候群は減少し，乳房領域では次項で述べる乳癌放射線療法に続発する血管肉腫の報告が増加傾向である[28]．なお，リンパ浮腫出現から発症までの平均期間は 10 年以上とされる[29]．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，詳細は不明である．

（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療法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[30]による約 3 万人の乳癌患者を対象とした後ろ向き症例集積研究において，放射線療法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，放射線療法を受けていない患者での発症はなかった．また発症までの平均期間は 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% が放射線療法を受けているとの報告もある[31]．ま

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



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増加の影響が挙げられている[8]．なお，乳癌放射線療法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[32]，放射線療法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[33]．

1.3 リスク因子

発症リスク因子として，高齢男性，紫外線曝露，リンパ浮腫（郭清術後，放射線療法後，Milroy 症候群，フィラリアなどの慢性感染症，肥満など），放射線療法後，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[21, 34, 35]．

予後不良に関与するリスク因子に関しては，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挙げられている[36]．また Fujisawa ら[37]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．

本邦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非施行例，切除マージンが1 cm 未満，化学療法非施行群で予後不良傾向にあった．ただ初期治療として手術非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，遠隔転移例を除いた再解析では，手術施行の有無による予後の差はなかった[18]．

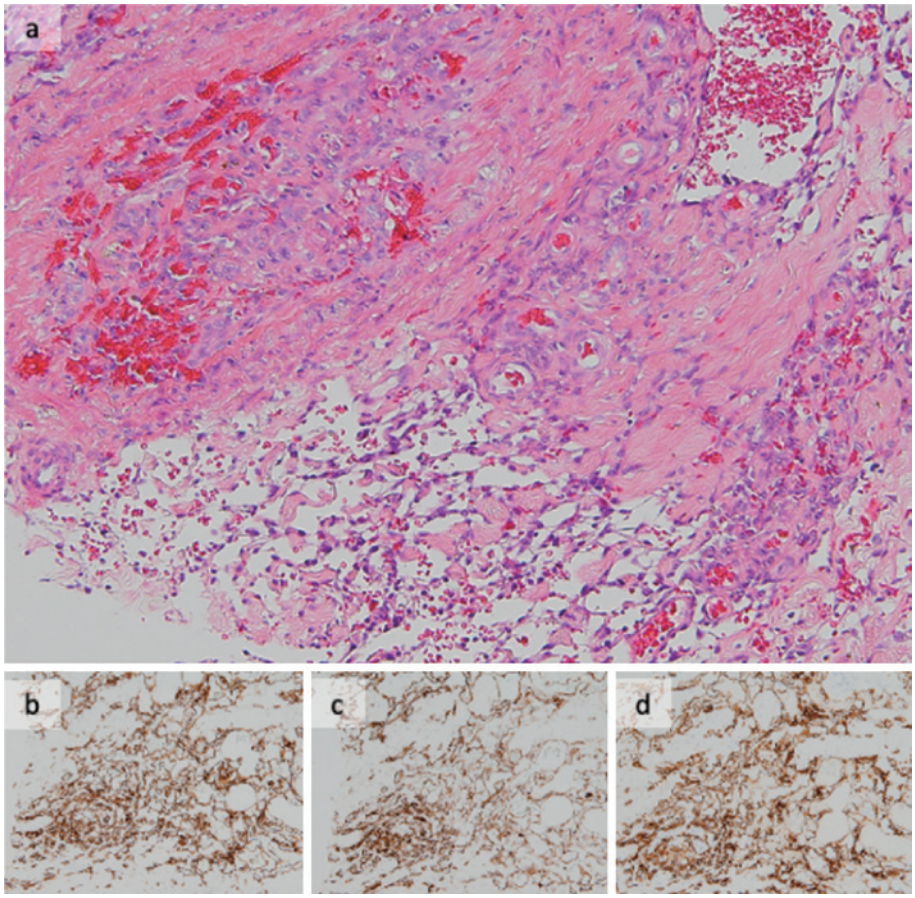
2. 皮膚血管肉腫の診断

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による出血斑・紫斑と区別が難しい場合もあり

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．



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～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・結節・潰瘍がそれぞれ単独に出現することもあるが，多くの場合はさまざまな程度で混在して見られる（図 1a～d）．主病変から離れて非連続性に病変を認めることも多い．本邦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[18, 38, 39]，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[38, 40]，受診時に大型の病変を形成していることが，本邦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[41]．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．特に肺転移は血胸・血気胸を生じやすいため直接死因となることが多い．

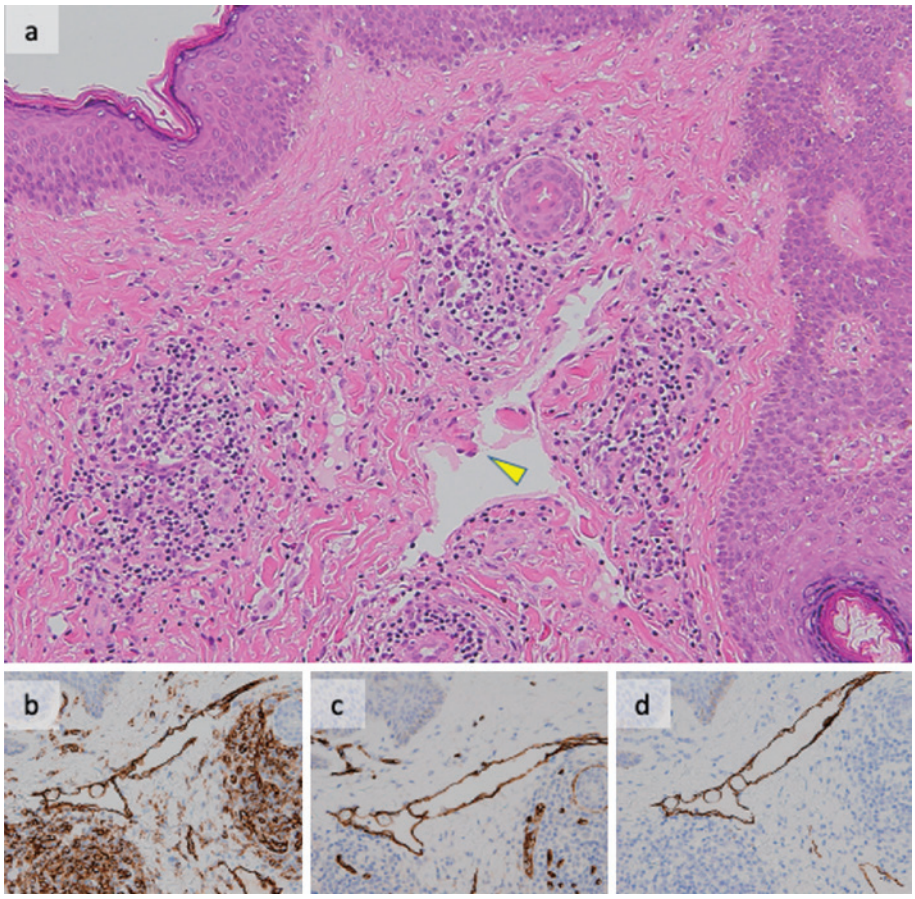
Stewart-Treves 症候群，慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫では，既存のリンパ浮腫を伴う上肢または下肢に易出血性の結節や浸潤を触れる紫斑が混在してみられる（図 1e）．比較的初期から，浮腫を認める肢に病変が広く散在していることが多く，頭頸部血管肉腫よりもさらに病変部位の特定が困難である．

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

図３　まれな高分化型（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．



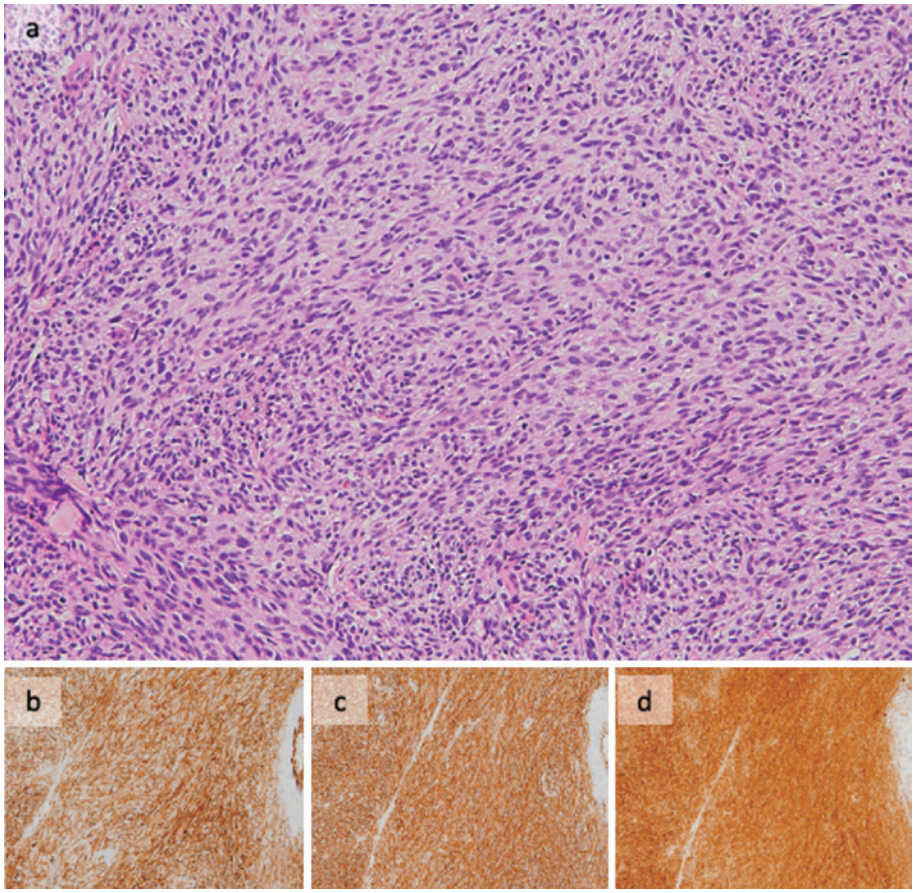
ることを前提に，生検を行うことが必須である[1]．

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さまざまで，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．高分化な部位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．特に病巣辺縁部位では，組織学的にも病変辺縁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 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であり[42]，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，低分化な部位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，FLI-1，ERG などの血管内皮マーカーが診断上

図 4　まれ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．



有用である[35]．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[43]．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[44]．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，放射線療法後およびリンパ浮腫関連の血管肉腫では 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[45]．なお，血管肉腫の病変は組織学的には臨床的病変辺縁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

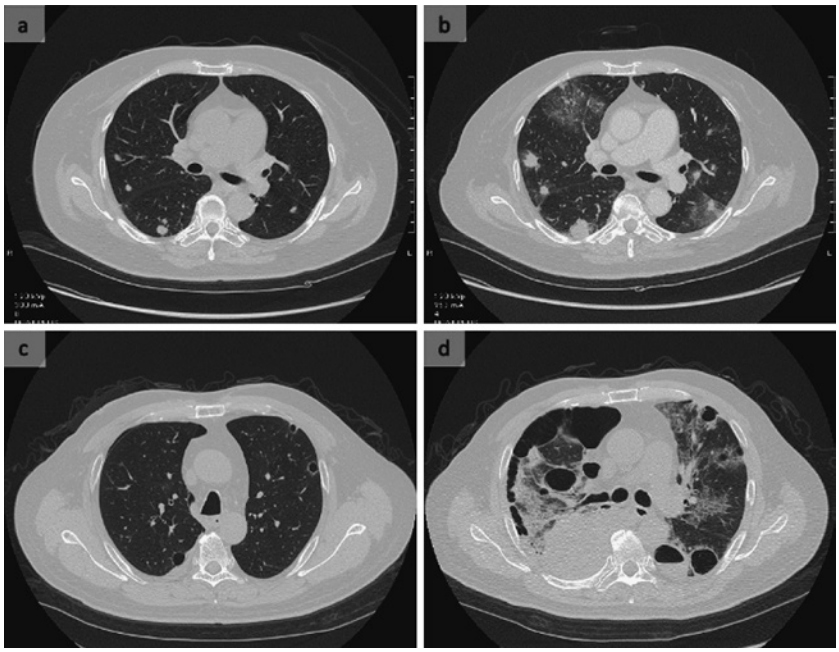
血管肉腫における遺伝子異常については種々の研究がなされてきたが，最近では *PTPRB*，*PLCG1* などの変異が一部の血管肉腫（それぞれ 26% および 9%）で見いだされ MAPK 経路の関与が推測されている[46]．また，乳癌に対する放射線照射後や慢性リンパ浮腫に生じた血管肉腫では *c-MYC* の増幅が全例に認められたと報告されている[45, 47]．融合遺伝子についても解析されており，Shimozono らは 25 例中 9 例の血管肉腫症例から *NUP160-SLC43A3* 融合遺伝子を検出した[48]．本融合遺伝子は疾患特異性が高いとされ，遺伝子異常の誘因として紫外線による DNA 損傷が推察されている[49]．

2.4 画像診断

前々版ガイドライン[1]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

図５　血管肉腫の肺転移画像所見

結節型転移．（a）小型の充実性転移巣が散在．（b）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．薄壁空洞型転移．（c）臓側胸膜下に薄壁空洞が散在．（d）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．



奨度Bとしている[1]．血管肉腫は容易にリンパ行性および血行性転移を生じるため，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X線を行うが，詳細な検索にはCT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（図5a），薄壁嚢胞がそれに次ぐ（図5c）[50]．出血性となると薄壁嚢胞内の鏡面形成や血気胸の像を呈するが（図5d），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肺炎との鑑別が難しくなることもある（図5b，d）．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の問題はあるが，小型の転移病巣の検出には[18]FDG-PET/CTが有用である[51]．特に他の検査ではスクリーニングしにくい骨転移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[18]FDG集積の程度と予後の相関を示唆する報告もある[52]．

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エビデンスがなく，患者ごと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，前々版ガイドラインにおいては暫定案として，数カ月毎の胸部X線，3〜6カ月ごとのCTが勧められている[1]．当ガイドラインでも一定間隔での画像検査が必要であるとするその方針は変わらない．

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[29]，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版では軟部肉腫の部位と組織型で細分化しており，体幹や四肢においては腫瘍径5 cm以下がT1，5〜10 cmがT2，10〜15 cmがT3，15 cmより大きい場合にT4と規定している．一方で，頭頸部においては体幹や四肢と比べて腫瘍径が小さい腫瘍が多いことから腫瘍径2 cm以下がT1，2〜4 cmがT2，4 cmより大きい場合にT3，隣接する臓器への進展があるとT4と規定している[53]．ただし頭頸部領域の分類はこの8版で新たに作られており，予後に関するデータが不足している

ため，病期分類はまだ規定されていない．また，UICC TNM 分類第 8 版の軟部組織の項目では“悪性度の高い肉腫である血管肉腫は，その自然経過が本分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を当てはめるのは実際的ではないと思われる．しかし，これまでの報告では体幹の軟部肉腫の T 分類に準じて腫瘍径が 5 cm 以下を T1，5 cm を超えるものを T2 とする分類をしているものが多く，予後との関連も多くの臨床研究で示されている[38, 54, 55]．

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，実地診療では現実的でない．他に国際的に確立した病期分類案も存在しないため，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[56]．それを改良した病期分類案および診療アルゴリズムが，前々版ガイドラインで公開されている[1]．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地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，前々版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，血管肉腫も手術療法が第一選択と考えられてきた[38, 40]．欧米における多くの総説やガイドラインでは，他の軟部肉腫と同様に断端陰性の根治手術療法が血管肉腫治療の第一目標とされている[4]．Shin らのシステマティックレビューでも手術療法を行わないことが予後不良と相関することが示され[57]，Trofymenko らの米国 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[58]．このような報告は，手術療法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根拠となる．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生命予後を改善しないことを示す報告もあり[16, 59]，統一した見解に至っていない．

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[18]，前々版ガイドラインにおいても 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[1]．ドイツのガイドラインでは，R1 切除（病理組織学的な残存病変あり）より R0 切除（病理組織学的に残存病変がない）をされた症例で予後が良いことを根拠に，R0 切除を目指すべきとは記載はされているが，実際どの程度のマージンを取るべきかの記載は無い[4]．前々版ガイドラインでは深部マージンについての詳述はないが[1]，腫瘍辺縁が深筋膜に達していなければ深筋膜（頭部であれば帽状腱膜）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[59]．しかし実際には，臨床的に一定の側方・深部マージンで切除しても，組織学的に断端陽性となることが多い．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）であったにもかかわらず，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[40]．皮膚血管肉腫は，多中心性病変や非連続性に病変を形成することも多く，その病変辺縁を臨床的に正確に把握することは困難である．病変が眼瞼などの重要な構造物に近接する際には，十分な切除マージンを確保することはさらに困難となる．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[38, 60～62]．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である．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，局所制御と全生存率・全生存期間の改善に寄与することが報告されている[38, 40, 63]．前々版ガイドラインでも手術療法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療法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[1]．

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，領域リンパ節転移に対する手術療法を検討した報告は少ないが，領域リンパ節郭清/摘出施行群での予後改善を示唆する報告がいくつかある[60, 64, 65]．前々版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領域リンパ節以外

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[1]．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，手術療法が適応となる全身状態のよい症例や遠隔転移のない症例が対象となるなど，選択バイアスが存在する可能性がある．実際ごくまれに血行性転移を生じることな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[66]，実地診療の経験からも大多数は原発巣および領域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応・効果を考慮すると[16]，領域リンパ節転移に対する手術療法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，その平均全生存期間は6〜8カ月と短い[18]．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を制御することは困難であり，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療法が優先され，遠隔転移病変に対する局所療法としての手術療法は高侵襲であること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療法として胸腔鏡下胸膜癒着術を行い症状緩和と延命効果が得られたとの報告もある[67]．しかし血気胸には後述の薬剤による胸膜癒着などの選択肢もあるため，手術療法については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，過去に放射線療法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[14, 38, 68]，局所再発率の高さから放射線単独療法は根治的というよりも緩和目的として用いられてきた．国外では広範切除後に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制御し予後の改善にも寄与すると報告されている[38, 40]．血管肉腫の症例の多くは病変辺縁が不明瞭なため，断端陰性を得ることが困難で術後再発率も高い[18, 65]．Patelらは断端陽性でも術後放射線療法を実施することで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追加切除を行うよりも術後放射線療法を行うことの重要性を示している[61]．他のいくつかの症例集積報告でも，腫瘍量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療法を併用することが望ましいと結論づけている[38, 40, 59, 61]．

手術療法以外の選択肢として，本邦の多施設共同後ろ向き研究によれば，放射線療法とタキサン系抗がん剤と併用した化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）群は手術療法と放射線療法の併用群と比較し，予後が良好であったと報告されている[16]．放射線療法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り，有効な照射線量や照射範囲についても検討されていることから，放射線療法は現在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．CRTに関する報告は本邦からが多かったが，2021年に海外からパクリタキセルと放射線療法の同時併用が有効であったとする臨床研究結果が報告されており[69]，今後の動向が注目される．前版ガイドラインでは，原発巣が大きい遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対してCRTを弱く推奨しているが，強いエビデンス総体に基づくものではなく，CRTか手術療法＋放射線療法のいずれの治療が適切か依然として明確でないため，今回もクリニカルクエスチョン（CQ）として取り上げた．詳細はCQ1（遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して広範切除及び術後放射線療法よりも化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）の方が勧められるか？）を参照されたい．

照射線量については，以前から総線量が多い方が局所制御効果は良好であることは報告されてきた[14]．血管肉腫に対する標準的な照射線量・分割法については未だコンセンサスは得られていないが，2012年にOgawaらが放射線単独療法の25例中，照射総線量70 Gy未満で11例中4例に照射野内の再発を認めたが，70 Gy以上の14例では照射野内の再発はみられなかったと報告しており[63]，藤澤らも照射総線量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[41]．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[70]，血管肉腫の目標総線量を70 Gyとするのは妥当といえる．

また放射線療法はタキサン系抗がん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[71]，抗腫瘍作用の相乗効果が期待できる一方で急性の放射線皮膚障害もより強く出現する傾向がある[72]．放射線皮膚障害の程度は薬剤投与量に比例するため[73]，タキサン

系抗がん剤によるCRT実施の際は放射線皮膚障害を極力抑え，回復を早めるために抗がん剤の減量または抗がん剤一時休止を検討するほうがよいと考えられる[41]．また放射線皮膚障害に対する局所処置として，洗浄，ジメチルイソプロピルアズレン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[74]．

放射線照射部位には毛細血管拡張を認めることがあり，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，放射線照射後の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．理由としては，病理診断のために70 Gy前後の放射線照射部位から皮膚生検を行った場合，難治性潰瘍を生じるリスクがあるためである．

照射範囲について，血管肉腫の放射線療法における一番の問題点は照射範囲の設定である．皮膚血管肉腫は病変が多中心性，非連続性に分布することが多いため，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，辺縁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[14, 40]．とくに非連続性に分布しているような斑状紫斑病変では，皮膚生検で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あり，病理組織学的にも病変の有無の判断が難しい．このような場合，実臨床では照射範囲は広めにCTVより3 cm以上に設定することが多い．しかし，病変が眼球や耳に及ぶ場合には，視力障害・皮膚硬化による眼裂狭小や難聴などの晩期放射線障害の懸念から，側方マージンを妥協せざるを得ないことがある．側方マージン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，従来は頭頸部では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，そして病巣辺縁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，強度変調放射線療法（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．本邦では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用となり，2010年4月から全ての限局性固形悪性腫瘍へ適用が拡大された．現在本邦では約680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週間程度を要し，治療開始までの期間は電子線照射のほうが短い．また広範囲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[75]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[76]の報告がある．

ホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy，BNCT）はまだ臨床試験段階ではあるが，一回の照射で治療可能であること，そして過去に放射線照射歴があっても使用可能であることから，臨床応用された場合は再発病変を含めてその応用範囲が広がる可能性がある．BNCTは腫瘍細胞がホウ素を取り込むトランスポーターを多く発現している特性を生かし，腫瘍に取り込ませたホウ素に中性子を当てることでホウ素から射程の短いアルファ線などを放出させる治療法である．ホウ素を取り込んだ腫瘍の細胞障害が強い一方で，周囲組織への影響が少ない点がこれまでの放射線療法とは異なる特性である[77]．現在，国立がん研究センターにて悪性黒色腫と血管肉腫を対象としたCICS-1とSPM-011を用いたBNCTの第1相臨床試験（jRCT1080224974）の結果を受けて，2022年11月より同院で血管肉腫を対象とした第2相試験（jRCT2031220410）が行われており，その結果が待たれる．

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，領域リンパ節転移も初診時および経過中に20～

27%[41, 66, 78]，剖検時に 34.5～46.7%[79, 80] と比較的高率にみられる．領域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，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[66]もあり，領域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．

6．化学療法

血管肉腫に対する化学療法として以前は doxorubicin（DXR）単剤や DXR を含む多剤併用療法である cyclophosphamide（CPM）+ vincristine（VCR）+ DXR + DTIC（CYVADIC 療法）が行われており，症例集積研究における奏効率は 25～29.5% と一定の効果は認めたものの[81, 82]，特に CYVADIC 療法では重篤な骨髄抑制や消化器症状，感染症の有害事象が多く，また DXR では心筋障害による治療死の報告もみられ，高齢者に好発する本疾患への使用は困難を伴った[83]．1999 年に Fata らが頭頸部血管肉腫 9 例に paclitaxel（PTX）を投与し 89% の奏効率を報告[84]して以降，本邦でもタキサン系抗がん剤である docetaxel（DTX），PTX で奏効例が報告された[23, 85]．2008 年には海外で 30 例の血管肉腫を対象として PTX の効果を検討する第 II 相臨床試験（ANGIOTAX）[86]の結果が報告され，奏効率 19% であった．最新の NCCN 軟部肉腫ガイドライン V2.2024 の全身療法の項にも血管肉腫に対しては PTX 単剤療法が推奨されており，本邦では 2011 年 10 月に公知申請により PTX が保険適用となり，現在血管肉腫治療の第一選択薬となっている．タキサン系抗がん剤以外には，pazopanib，eribulin，trabectedin が 2012 年以降次々に軟部肉腫に対する治療薬として保険適用となった．前版ガイドラインでは上記 3 剤の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かったこともあり，PTX 抵抗性の症例に対して，これらの新規薬剤よりも DTX を二次治療として弱く推奨する結果となった．その後，複数の臨床研究が報告されており，本ガイドラインでも改めて二次治療についてクリニカルクエスチョン（CQ）として取り上げた．詳細は CQ3（paclitaxel に不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，docetaxel と比べ pazopanib もしくは eribulin は勧められるか？）を参照されたい．

6.1 遠隔転移のない皮膚血管肉腫の一次治療における化学療法の役割

血管肉腫の一次治療における化学療法単独での効果は限界があると考えられ，手術療法または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におけるアンケート調査で，2000～2009 年の本邦血管肉腫 260 例の生存分析では，107 例の化学療法（単独，あるいは集学的治療としての併用療法を含む）施行群で有意に全生存期間の延長がみられた[18]．また別の後ろ向き研究では，手術療法後の補助療法として化学療法を継続投与された症例は化学療法を行わなかった症例と比較して生存例が多かった（最長 42 カ月の観察期間での生存例：非投与例 0/4 例，投与例 5/5 例）ことが報告され[80, 87]，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 年に報告された Fujisawa ら[41]の多施設共同後ろ向き研究では，一次治療における DTX + 放射線療法（CRT）群（16 例）と手術療法 + 放射線療法群（12 例）の比較では，前者で有意に全生存期間が延長した（5 年生存率：56% vs 8%，P = 0.01）．また，本研究では CRT 群で DTX を継続したサブグループ（9 例）は継続しなかったサブグループ（7 例）に比べて有意に全生存期間が延長した（2 年生存率：89% vs 42%，P < 0.01）．Ito ら[88]による頭頸部皮膚血管肉腫を対象とした後ろ向き研究でも，タキサン系抗がん剤による継続化学療法群（19 例）は非継続化学療法群（24 例）に比べて，有意に疾患特異的生存期間および無イベント生存期間を延長した（5 年疾患特異的生存率：57.0% vs 19.6%，P = 0.0049，5 年無イベント生存率：34.9% vs 5.6%，P = 0.0024）．いずれも後ろ向き研究であり，かつ化学療法開始時に奏効した症例が以後も投薬を継続されていた可能性もあるため，選択バイアスの存在が否定できない．前版ガイドラインでは遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して化学療法，放射線療法，手術療法などの初期治療を行った後は，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していたが，推奨の根拠となった論文は研究デザインや患者背景などが大きく異なることから継続化学療法の効果を正確に検討することは難しくエビデンスレベルとしては低い．

6.2 単剤化学療法

(1) 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．本邦で抗がん剤として唯一血管肉腫の病名で保険適用を取得しており，血管肉腫に対する PTX の投与量は，添付文書上 B 法「1 日 1 回 100 mg/m^2 を週 1 回 6 週連続し，少なくとも 2 週休薬する．これを 1 コースとして，投与を繰り返す.」とされている．しかし頭部血管肉腫では 70 歳以上の高齢者が多いこと，放射線療法と併用する場合に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，本剤の長期継続が望ましいことなどから，B 法による治療は継続困難になりやすい．よって投与量は患者の状態により適宜減量や，ANGIOTAX[86] や後ろ向き研究[16] にあるように 1 週間隔で 3 週連続投与し 1 週休薬（weekly PTX）ないしは 2 週間隔で投与（biweekly PTX）することで休薬期間を多めに設定して継続投与するのが妥当と思われる．

また，四肢に生じる Stewart-Treves 症候群では病巣への選択的投与により治療効果を高めながら有害事象を軽減できる可能性があり，実際に完全奏効（complete response：CR）した症例も報告されている[23, 89, 90]．PTX の投与方法 biweekly だが，投与量は 60 mg/body から 100 mg/m^2 とばらつきがあり，ミトキサントロン（14 mg/m^2）を併用する報告もある[23]．

PTX は用量依存性に有害事象が増加する傾向があり，458 例の乳癌において 175 mg/m^2 と 135 mg/m^2 とを比較した研究[91] では，有意差はないものの発熱性好中球減少症や grade 3 以上の末梢神経障害の発生率はいずれも 175 mg/m^2 の群で高かった（4.0% vs 2.2%，13.1% vs 2.6%）．血管肉腫の B 法は 1 回 100 mg/m^2 と，非小細胞性肺癌や子宮体癌に用いられる A 法の 210 mg/m^2 より低用量であるため，忍容性は高い．しかし，PTX はアナフィラキシーショックが多いため[92]，特に初回投与開始直後はバイタルサイン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発生率は低かったとする報告があり[93]，PTX でアナフィラキシーを生じた 3 例で DTX 投与が可能であったとの報告もある[94]．しかし，両者でアナフィラキシーが生じた報告もあり，アナフィラキシーを生じた症例での投与には注意が必要である[95]．

(2) 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用があったため，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 DTX は 10 倍以上の血管新生抑制効果があるとの報告もある[96]．Nagano ら[97] は 9 例の血管肉腫に対して DTX（25 mg/m^2）1 週間隔投与（weekly DTX）で奏効率が 67%（CR2 例，部分奏効（partial response：PR）4 例）とその有用性を報告している．山本ら[87] は広範切除と電子線照射後に weekly DTX（25 mg/m^2）を継続した 5 例は weekly DTX 未施行 4 例より平均生存期間が長かったと報告している（23.6 カ月 vs 11.0 カ月）．

有害事象については，海外の後ろ向き研究で非小細胞性肺癌に対する weekly DTX（35.9 mg/m^2）により 67 例中 8 例（11.9%）に間質性肺炎や胸水貯留などが出現したことが報告されている[98]．また，国内での非小細胞肺癌に対する weekly DTX（35 mg/m^2）による第 II 相臨床試験において，間質性肺炎が 48 例中 6 例（12.5%）に認められたと DTX の添付文書に記載されており，本邦で承認されている用法・用量は「60，70 及び 75 mg/m^2 を 3〜4 週間間隔で投与」となっている．そのため近年では，DTX 50〜60 mg/m^2 の 3 週間隔（triweekly DTX）ないしは 4 週間隔（monthly DTX）で使用されている[41]．しかし，triweekly や monthly DTX では weekly DTX より 1 回投与量が多くなることで重篤な好中球減少が出現しやすくなることが報告されている．125 例の非小細胞性肺癌患者に対する triweekly DTX（75 mg/m^2）と weekly DTX（40 mg/m^2）を比較した第 II 相ランダム化比較試験では[99]，grade 3 以上の好中球減少の発生率は有意に triweekly DTX で高かった（48.4% vs 15.9%，P< 0.0001）．対して weekly PTX（80 mg/m^2）の投与を受けた 74 例の乳癌患者に対する第 II 相試験では grade 3 以上の好中球減少は 10.8% と低く，weekly PTX のほうが有害事象の点からも使用しやすい．

(3) Doxorubicin (DXR)

アントラサイクリン系抗がん剤の一つで慣用名が adriamycin で，本邦では悪性骨軟部腫瘍に対してアルキル化剤の ifosfamide（IFM）との併用で保険適用がある．DXR は用量依存性に心機能低下を生じるため，添付文書では総投与量を 500 mg/m^2 以下とすることが記載されている．DXR の効果については海外にて転移性血管肉腫例に対して weekly PTX（80 mg/m^2，75 例）と DXR（60〜75 mg/m^2：3 週間隔投与，34 例）

を比較した後ろ向き研究がある．本研究での患者背景はPTX群がDXR群より高齢（年齢中央値：67.4歳 vs 57.4歳）で，皮膚原発例の割合も多い（33.5% vs 7%）など偏りはあるものの，奏効率はPTX群で高かった（53%（CR：13%，PR：40%）vs 9.5%（CR 6%，PR 23.5%））．また，全生存期間はPTX群で有意に延長していた（全生存期間中央値：10.3カ月 vs 5.5カ月，P＝0.002）[82]．DXRは進行期軟部肉腫の治療において一次治療として現在も広く使われている薬剤ではあるが，血管肉腫においてはPTXの方が奏効率が高く，また高齢者では治療前心機能低下例もあることからPTXの方が使用しやすい．

（4）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殺細胞性抗がん剤である．本邦では非小細胞肺癌，膵癌，胆道癌，再発・難治性の悪性リンパ腫に適用があるが血管肉腫は保険適用外である．Stacchiottiら[100]が報告した進行期血管肉腫25例（うち皮膚血管肉腫4例）に対するweekly GEM（1,000 mg/m^2）の成績では，奏効率68%（CR 2例，PR 14例），無増悪生存期間中央値7カ月であった．Watsonら[101]は血管肉腫42例（うち頭頸部血管肉腫9例）に対するweekly GEM（1,000 mg/m^2）の成績では，奏効率38%（PR 16例），無増悪生存期間中央値8.5カ月であった．

6.3 多剤併用療法

（1）Mensa＋DXR＋IFM＋DTIC（MAID療法）（保険適用外）

進行期軟部肉腫に対する本レジメンの効果を検討したEliasら[102]の報告では，4例の血管肉腫に投与され，奏効率は50%であった．本邦では完全切除不能血管肉腫例に対する一次治療としてMAID療法を実施し，PRが得られたとの報告が複数あり[102~104]，特に山﨑ら[104]の報告では3例中3例がPRとなっている．しかし，MAID療法ではIFMによる出血性膀胱炎や尿細管アシドーシスや，DXRによる心毒性などにも注意が必要である．

（2）GEM＋DTX（GD療法）（保険適用外だが，進行軟部肉腫に対して使用した場合は審査上認められる）

2015年に報告された軟部肉腫限局例に対する術前・術後補助療法としてのDXR＋IFM療法とGD療法との比較した第II相ランダム化比較試験[105]では，GD療法でより無病生存期間および全病生存期間が延長しており，最新のNCCN軟部肉腫ガイドライン（version 1.2024）にも推奨全身療法にGD療法の記載がされている．しかし，その後公表された進行期軟部肉腫におけるDXRとGD療法とを比較したランダム化第III相試験（GeDDDis）[106]では無増悪生存期間，全生存期間ともに2群間に有意差はなかったが（無増悪生存期間中央値：23.3週 vs 23.7週，P＝0.06，全生存期間中央値：76.3週 vs 67.3週，P＝0.41），無増悪生存曲線においてGD療法が36週以降でDXRより低くなっている．その理由として，GD療法は有害事象により4%～10%の症例でDTXの投与が中断していたことが影響している可能性が指摘されている．このようなことから，進行期軟部肉腫では依然としてDXR単剤療法が一次治療となっている．

血管肉腫に対しては，2004年にLeuら[107]がGD療法を実施した軟部肉腫35例（血管肉腫4例を含む）について報告している．CRは5例で，うち2例は血管肉腫であったことから軟部肉腫の中でも血管肉腫はGD療法に反応しやすい可能性を示唆している．他にも皮膚血管肉腫へのGD療法奏効の報告[108~110]が散見される．

有害事象については，前述の第III相ランダム化比較試験においてGD療法はDXRよりgrade 3以上の好中球減少がやや少ないものの（20% vs 25%），倦怠感や下痢などの全身症状が多い傾向があった（倦怠感：14% vs 6%，下痢：8% vs 2%）[106]．高齢者の多い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．

7．免疫療法

7.1 Interleukin-2（IL-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細胞や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る[111]．IL-2の有害事象として血管内皮細胞障害があり，この点に注目して1988年に頭部血管肉腫に対するIL-2局所投与の著効例が報告された[112]．その後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[113,114]が行われ，それぞれのIL-2の奏効率は44%，46.2%であり，1992年3月に血管肉腫に保険適用となった．

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手術療法との併用療法として多くの治療報告がなされてきたが，近年放射線療法や新規抗がん

剤の登場によりあまり使用されなくなった．その理由として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[115]などが挙げられる．現在入手可能なリコンビナントIL-2であるteceleukinは点滴静注のみ保険適用があるため，局注・動注などの適応外使用はインフォームドコンセントに基づき実施施設で倫理委員会等の承認を得る必要がある．

このような状況を踏まえ，前ガイドラインでは症例によっては術後の補助療法として検討することあり得るが，一次治療としてIL-2単剤での使用は推奨していない．実際，現時点でIL-2を臨床の場で用いることはほとんどなくなっている．

7.2 Lymphokine-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ある．血管肉腫に対するIL-2の有効性を検証した第II相試験での奏効率は40～44%であったが，リコンビナントIL-2とLAK療法の併用療法を行った10例の後ろ向き研究の検討では7例（70%）が奏効していた[116]．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な施設も限られ，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おり，現在ではほとんど行われない．

8．新規治療薬

8.1 化学療法

（1）Eribulin

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薬である．EORTCによる軟部肉腫に対するeribulinの第II相臨床試験[117]，第III相臨床試験[118]，そして本邦の第II相試験[119]の結果を受けて2016年2月に本邦でも軟部肉腫に保険適用となった．しかし，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，もしくは結果についての分析が明記されていない．本邦の市販後調査で予後解析された血管肉腫12例では，PR 1例と安定（stable disease：SD）2例（11週以上のSDは1例のみ）であった[120]．その後，本邦で行われたタキサン系抗がん剤不応の進行期皮膚血管肉腫に対する二次治療以降でのeribulinの効果を検証した世界初の多施設共同前向き観察研究[121]の結果が報告された．登録患者25例（頭部92%）における7週時点での疾患制御率（CR＋PR＋SD）は52%（CR 0%，PR 20%，SD 32%）であり，治療開始13週および6カ月後の疾患制御率はそれぞれ50%，27.3%であった．また無増悪期間中央値は3カ月，全生存期間中央値は8.6カ月であった．

有害事象として血液毒性が84%と最も多くgrade 3以上の有害事象は好中球減少24%，発熱性好中球減少12%，貧血12%と白血球減少4%であった[121]．間質性肺炎は12%（3例）に認められたがいずれもgrade 1または2であった．全体の56%（14例）が有害事象のために投与量を減量，44%（11例）で投与を延期したが，治療関連死はなかった．Eribulinは1日1回1.4 mg/m^{2}を2～5分間かけて週1回，静脈内投与を2週連続で行い，3週目は休薬する．短時間の静脈内投与が可能である点で患者負担は少ないが，高齢者が多い血管肉腫では前述のように骨髄抑制が高頻度のため注意が必要である．

（2）Trabectedin

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軟部肉腫患者を対象としたtrabectedinとbest supportive careを比較した本邦第II相ランダム化比較試験[122]では，trabectedinの奏効はCR 0%，PR 8.1%，SD 56.8%，進行（progressive disease：PD）18.6%，評価不能16.2%であり，best supportive care群と比較して無増悪生存期間と全生存期間が有意に延長した（無増悪生存期間中央値：5.6カ月 vs 0.9カ月，P＜0.0001，全生存期間中央値：未達 vs 8.0カ月，P＝0.04）．Grade 3以上の有害事象発生率は91.7%と高く，骨髄抑制（67%）や肝機能障害（61%）が多く見られた．投与方法は中心静脈から24時間持続投与が必要となる点に留意する必要がある．2015年11月に軟部肉腫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たが，本邦，海外臨床試験に血管肉腫患者はいずれも含まれておらず，本邦および海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．今回のガイドラインにおいてtrabectedinは皮膚血管肉腫に対する投与報告

がないため，CQ でも評価対象外とした．

8.2 分子標的薬

（1）Pazopanib

進行期軟部肉腫 364 例を対象に pazopanib とプラセボを比較した国際共同第 III 相ランダム化比較試験（PALETTE）[123]では pazopanib 群で有意に無増悪生存期間が延長した（無増悪生存期間中央値：4.6 カ月 vs 1.6 カ月，P＜0.0001）ことから，軟部肉腫に対して 2012 年 6 月に保険適用となった．しかし，本臨床試験に血管肉腫は 6 例しか登録されておらずその効果についても不明であった．

2017 年に EORTC が報告した PALETTE を含む第 II/III 相臨床試験に含まれた血管肉腫 40 例（頭頸部 6 例）への pazopanib の効果の解析では，疾患制御率 37.5%（CR 0%，PR 20%，SD 17.5%），無増悪生存期間中央値 3 カ月であった[124]．また，国外の多施設共同症例集積研究（SPIRE）[125]で 211 例の軟部肉腫のうち血管肉腫は 16 例含まれていた．血管肉腫での臨床的有用率（CR＋PR＋SD＋臨床的有用性が不明もしくは記載のない臨床的有用性があり 12 週以上投与を受けている症例）は 38% で，横紋筋肉腫の 45%（20/45 例），滑膜肉腫の 54%（13/24 例）より若干低い傾向がみられた．本邦では Kitamura ら[126]の頭部血管肉腫 8 例の症例集積研究では疾患制御率が 25%（CR 0 例，PR 0 例，SD 2 例），無増悪生存期間中央値が 1.81 カ月であったと報告している．他方，Fujiwara ら[127]の血管肉腫 10 例（頭頸部 8 例他 2 例）の症例集積研究では，疾患制御率が 70%（CR 1 例，PR 5 例，SD 1 例），無増悪生存期間中央値は 4 カ月と Kitamura らの報告より良好な結果を報告している．

Pazopanib 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 阻害薬及び誘導薬は pazopanib の薬物動態に影響を及ぼす．本剤の血中濃度は ketoconazole などの CYP3A4 阻害薬や PTX，lapatinib との併用で上昇し，カルバマゼピンなどの CYP3A4 誘導薬やプロトンポンプ阻害薬との併用で低下する他，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，また血管肉腫に罹患した高齢者では，併存症による多数の常用薬剤や高齢に伴う肝代謝能力低下が，pazopanib の血中濃度に影響を及ぼす可能性があることに留意する必要がある．

本邦においてこれまでに pazopanib に関しての前向き試験の結果はないが，現在タキサン系抗がん剤無効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-PCAS）が行われ登録は既に終了しており，その結果の公開が待たれる．

（2）Bevacizumab（保険適用なし）

抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体で，本邦では進行期子宮癌で使用され，非扁平上皮非小細胞肺癌では PTX などと併用で使用される．米国で行われた進行期血管肉腫を対象とした第 II 相臨床試験[128]では，登録患者 30 例（類上皮血管肉腫 7 例を含む）における疾患制御率は 63%（PR 13%，SD 50%）で無増悪生存期間中央値は 12.4 カ月であった．

（3）Bevacizumab＋PTX（保険適用なし）

Bevacizumab＋PTX と PTX の効果を比較した第 II 相ランダム化比較試験（ANGIOTAX-Plus）が行われたが，登録された血管肉腫 50 例における，主要評価項目の 6 カ月無増悪生存率は 2 群間に有意差はなかった（6 カ月無増悪生存率：54% vs 57%）．加えて grade 3/4 治療関連有害事象発生率はそれぞれ 44.0%，21.7% であり bevacizumab＋PTX 群で有意に高かった[129]．

（4）Sorafenib（保険適用なし）

マルチキナーゼ阻害薬である本剤の効果については，第 II 相臨床試験[130]の結果が報告されており，122 例の軟部肉腫中 37 例の血管肉腫（うち頭頸部 10 例）が登録されており，その疾患制御率は 70%（CR 2.7%，PR 10.8%，SD 56.8%），無増悪生存期間中央値は 3.8 カ月であった．無増悪生存期間中央値の差については，bevacizumab 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が影響している可能性がある[128]．

8.3 免疫チェックポイント阻害薬

一般に腫瘍細胞における tumor mutational burden（TMB）の高さが免疫チェックポイント阻害薬の効果と相関するとされている[131]．実際に固形癌を対象とした非ランダム化非盲検複数コホート第 II 相試験（KEYNOTE-158）[132]では TMB が高い症例（TMB-high）は TMB-high ではない症例と比べて pembrolizumab は有意に奏効率が高いことが示され，本邦でも TMB-high の固形癌に対して pembrolizumab が保険適用となっている．軟部肉腫は全般的に TMB が低いとされるが，皮膚血管肉腫は他の軟部肉腫や皮膚以外の血管肉腫と比べて TMB-high となる症例が多いことが示されてお

り[133]，免疫チェックポイント阻害薬が皮膚血管肉腫に有効である可能性が示唆される．なお，本ガイドラインでは CQ としてこの TMB-high 症例に対する pembrolizumab の使用について検討しており，詳細は CQ4（Paclitaxel（PTX）に不応・不耐となった皮膚血管肉腫が tumor mutational burden（TMB）-high であった場合，従来の軟部肉腫治療薬より pembrolizumab は勧められるか？）を参照されたい．

血管肉腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果については複数の奏効例の報告はある[132, 134~140]．しかし，いずれも症例報告や症例集積研究であるため，皮膚血管肉腫を対象とした臨床試験が望まれており，本邦ではタキサン系抗がん剤無効の皮膚血管肉腫を対象とした抗 PD-1 抗体効果を検証する医師主導治験「皮膚血管肉腫に対する ONO-4538 の第 II 相多施設共同非盲検非対照試験」（AngioCheck）が行われた．しかしながら，登録患者 23 例において奏効率は 13.0% に留まり，事前に設定した水準に達しなかった[141]．

9．緩和

9.1 Mohs ペースト・フェノール腐食（保険適用外・未承認薬）

体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．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もある．また原発巣および転移巣からの大量出血で出血死することも起こりうる．よって，根治が期待できない場合に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 quality of life 維持に肝要である．

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[142~144]．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[145]．止血目的とする場合は 10～20 分程度でよいことが多く[146]，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 ペーストの外用が容易になるうえ，Mohs ペースト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り腫瘍表面からの出血や滲出を軽減されたとの報告がある[147]．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[148]．

9.2 胸膜癒着

皮膚血管肉腫の遠隔転移は肺が最も多く，薄壁空洞型の肺転移（図 5c）は頭部原発の血管肉腫で多くみられ[149]，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 5d）．結節型の転移では気胸をきたすリスクはないが，まれ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，肺転移例での気胸の発生には常に注意が必要である．本症では，壁側胸膜の転移から血気胸を起こして急速にコントロール不能になり，呼吸不全から死に至る例が多く見られる．実際，血気胸出現からの予後は平均 4.1 カ月と報告されており[150]，極めて予後不良である．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，以前はミノサイクリン塩酸塩，ピシバニールなどが使用されていたが，最近では悪性胸水に対して保険適用のある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は難しい．結果として，挿入した胸腔ドレーンを抜去できなくなる症例が多く，気漏部の手術療法や胸膜癒着術による予後の改善もあまり期待できない[151]．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，一旦抜去してしまうと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[152, 153]．

9.3 放射線療法

根治的な治療が困難だが疼痛や出血などの症状がある場合，または高齢や基礎疾患などで集学的治療の実施が困難な場合において，緩和的放射線療法は患者の quality of life 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，頭部では顔面に及ぶと著しく quality of life の低下をき

たす可能性がある．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，局所の増大抑制は重要な課題である．しかし，一般的な緩和的照射で行われるような30～40 Gy程度の総線量では比較的早期に再増大を経験することがある．よって，血管肉腫に対する緩和的照射では，他の癌腫よりは高めの線量を投与できるように，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，総線量は50 Gy以上を目標としたほうが良いと考える．

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．遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して広範切除及び術後放射線療法よりも化学放射線療法（chemo-radiotherapy：CRT）の方が勧められるか？

推奨文		
原発巣が大きく（腫瘍径≧5 cm）遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して，CRTを行うことを弱く推奨する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを弱く推奨）	D（とても弱い）	100%（10/10）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ1（1回目）		100%（10/10）		
	総投票数　11名（棄権　1名）			

背景・目的

本CQは放射線療法やリンパ浮腫を発症母地とした血管肉腫以外の，主に高齢者の頭頸部に生じる皮膚血管肉腫を対象とする．本邦におけるこの病型の皮膚血管肉腫は，欧米と比べて腫瘍径の大きな病変が多いことがいくつかの報告から知られている[18, 55, 154]．腫瘍径は皮膚血管肉腫の予後因子であることが知られており，本邦では欧米と比べて予後不良傾向であり[18, 154]，これは腫瘍径の差異に起因している可能性がある．実際，本邦で頭頸部皮膚血管肉腫38例を検討した報告では，29例（76%）で腫瘍径が5 cm以上であったのに対し[155]，米国からの皮膚血管肉腫143例の報告では，腫瘍径が5 cm以上の症例は34例（27.4%）と[156]，日本人では腫瘍径が大きい傾向があった．欧米では一般的な軟部肉腫と同様に広範切除と術後放射線の併用が多く用いられているが，前述のように本邦と欧米では患者背景が異なることから，本邦でも欧米と同様の治療方針が適切かどうかを明らかにする必要がある．

本邦ではタキサン系抗がん剤を用いたCRTにより，広範切除＋術後放射線療法よりも良好な治療成績が得られたとする報告が散見されるようになってきた[157～159]．タキサン系抗がん剤には放射線増感作用があると考えられていること，手術療法の切除マージンよりも放射線療法の照射範囲の方が照射マージンを広く設定できることが多いことを鑑みると，局所療法の強度としてCRTと手術療法＋放射線療法のどちらが有効か一概に結論づけるのは難しい．

全身化学療法という観点では，CRTで遠隔転移の抑制による全生存期間の延長効果が期待される反面，有害事象が不可避のため，高齢者に好発する皮膚血管肉腫では治療における益と害のバランスを考慮する必要がある．

病理組織学的評価の観点では，CRTでは病変全体の病理組織学的評価ができず，局所療法としての妥当性を評価することが困難である．一方で広範切除では病変全体の病理組織学的評価が可能であり，断端陽性だった場合に追加切除等を検討することが可能である．整容面については，露出部位に好発する疾患であるためCRTの方が優れている．

上記のような複数の観点に基づく利点・欠点を総合的に加味し，これら二つの治療法のどちらが優れた治療法かを判断する必要がある．

科学的根拠

遠隔転移のない皮膚血管肉腫を対象（P），CRTを介入（I），広範切除及び術後放射線療法を対照（C），全生存期間，局所制御率，有害事象をアウトカム（O）とした．本CQを検証するランダム化比較試験は報告されておらず，症例対照研究2編[158, 160]，システマティッ

クレビュー 1 編[161]を採用したが，結果として前版ガイドライン公開後に初期治療の方向性を大きく変えるような報告は見出されなかった．

全生存期間は本邦から報告された症例対照研究では，CRT 群では手術療法＋術後放射線療法群に比べて有意に延長した（5 年生存率：56% vs 8%，P＝0.01）[158]．一方で，オーストラリアから報告された症例対照研究では CRT 群よりも手術療法＋術後放射線療法群で全生存期間が有意に延長したが（生存期間中央値：0.53 年 vs 3.63 年，P＝0.011），これは進行例で CRT が選択されやすいという選択バイアスの存在が指摘されている[160]．国内外 40 編の報告を統合したシステマティックレビューでは，CRT 群と手術療法＋術後放射線療法群の平均生存期間はそれぞれ 30.4 カ月と 35.9 カ月であった[161]．

局所制御率と有害事象に関しては文献中に十分な記載が無く，特に対照群については情報が得られなかった．

解説

今回採用した文献間で全生存期間に関しては研究ごとに介入群（CRT）と対照群（広範切除＋術後放射線療法）の優劣が異なり，患者背景についても十分な記載がないため，どちらの治療法を支持するか，あるいはどのような症例にどちらの治療法が望ましいか，一定の傾向を見出すことが困難であった．要因として，後ろ向き研究であるため症例背景の違いや治療の選択バイアスが挙げられる．全生存期間が CRT で良好であった本邦の後ろ向き研究では，腫瘍径が 5 cm 超の症例が 89%（28 例中 25 例）と多く[158]，全生存期間が手術療法＋放射線療法が良好であったオーストラリアの後ろ向き研究では，腫瘍径についての言及はなかったが[160]，人種間で腫瘍径に違いがあることを考慮すると，手術療法が選択されやすい腫瘍径が 5 cm 以下の症例が多く含まれていた可能性が否定できない．実際，米国の単施設における頭頸部領域の皮膚血管肉腫の検討では，62%（20/32 例）の症例で手術療法が選択されており，境界不明瞭なびまん性病変に比べて，境界明瞭な限局性病変に手術療法が多く選択されていた（カイ 2 乗検定，P＝0.024）[162]．採用したシステマティックレビュー[161]でも，患者背景については，腫瘍径の詳細は記載されていないものの CRT 群で T2（腫瘍径＞5 cm）症例が多かった．

また，いずれの研究にも頭部以外の血管肉腫や放射線関連血管肉腫・リンパ浮腫関連血管肉腫が含まれている，化学療法や放射線療法の内容が一定ではない，治療内容の十分な記載がないなど対象と介入についての問題点があった．オーストラリアからの報告[160]では，手術療法＋術後放射線療法群でも化学療法を行った例が含まれていたり，CRT 群でも放射線療法のみが行われている例が含まれている可能性があるが，記載が不十分であり詳細は不明であった．システマティックレビュー[161]でも，CRT 群で放射線療法と化学療法が同時併用であったか否かについて記載がなく，詳細が不明だった．

またいずれの研究でも多変量解析は行われておらず，交絡の調整も不十分であると思われた．実際，手術しやすい腫瘍径が小さい限局性病変に手術療法＋術後放射線療法が選択されやすいという深刻な選択バイアスが影響している可能性が高いため，後ろ向き研究では CRT と手術療法＋術後放射線療法を比較することは困難である．

今回採用した文献より得られたデータからは，本 CQ の結論を出すことは困難であったが，推奨決定会議での議論で，欧米と比較して原発巣が大きな症例の多い本邦では，近年 CRT が多く選択されている傾向があり，その効果を報告している文献も少数ながら蓄積してきていること，小型で辺縁明瞭な病変では手術療法も治療選択肢として有用と考えられることから，「原発巣が大きい遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して，CRT を行うことを弱く推奨する」という投票結果に至った．

臨床に用いる際の注意点

今回はデータが不十分であるために検討対象とはしなかったが，実臨床では患者の年齢，全身状態（耐術能，化学療法の忍容性），本人および家族の希望なども考慮した上で治療方針を決定する必要がある．

PTX による全身化学療法に関しては，添付文書に記載されている血管肉腫への投与法は B 法（100 mg/m^2 6 週投与 2 週間休薬）となっているが，血管肉腫に対する PTX の第 II 相試験（ANGIOTAX）では 80 mg/m^2（体表面積）を 3 週投与 1 週間休薬という添付文書での C 法に相当する投与法が用いられていた[86]．皮膚血管肉腫患者は高齢者が多く，実臨床では B 法の用法・用量での施行は忍容性の点から継続困難なことが多いため，投与量減量，休薬期間延長を適宜行うなどの配慮が必要となる．特に放射線療法との同時併用においては，放射線感受性が増大することが報告されており[71]，抗腫瘍作用の相乗効果が期待できる一方で急

性の放射線皮膚障害もより強く出現する傾向がある[72]ため注意が必要である．

広範切除に関しては，辺縁不明瞭なびまん性病変では切除マージンの設定が困難であるため，小型で辺縁明瞭な限局性病変が良い適応と思われる．また術後速やかに放射線療法を開始できるような再建方法を検討すべきである．

今後の研究の可能性

本来であれば本 CQ の内容はランダム化比較試験で検証することが望ましいが，皮膚血管肉腫は稀少疾患であるため現実的にはランダム化比較試験を行うだけの患者数を確保することは非常に困難である．また既に実臨床では CRT が多く選択されており，臨床試験で解決すべき CQ として成立するか疑問がある．最近開始された皮膚悪性腫瘍レジストリ研究にデータが蓄積した際に，本邦における患者数，現状の広範切除＋術後放射線療法と CRT の実施率，治療成績などを抽出・解析し，治療適応を模索していくのが現実的であると考える．

またガイドライン執筆時点（2024 年 5 月）で，本邦において皮膚血管肉腫を対象としたホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy：BNCT）の効果を検証する第 II 相試験が行われている．BNCT は原理的には腫瘍細胞のみを選択的に傷害することが可能であるため，保険適用されれば将来的に標準的な照射法となる可能性もあるが，現状では照射可能は施設が限られている．その他，PTX による CRT 後に根治的手術療法を行った場合の予後が他の治療群と比べ良好であったとする症例集積研究があり，その結果に基づき第 II 相試験が現在米国で行われている[69]．このような臨床試験の結果により，将来的に標準治療が変わる可能性がある．

文献検索式と文献選択

タイトル	CRT vs OP＋RT
CQ1	遠隔転移のない皮膚血管肉腫に対して広範切除及び術後放射線療法よりも化学放射線療法の方が勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	((("Hemangiosarcoma"[MeSH Terms] or "stewart treves"[Text Word] or "angiosarcoma"[Title/Abstract]) and ("Skin Neoplasms"[MeSH Terms] or "Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] or "Head"[MeSH Terms] or "Head"[Title/Abstract] or "scalp"[Title/Abstract] or "neck"[MeSH Terms] or "neck"[Title/Abstract] or "Skin"[MeSH Terms] or "Skin"[Title/Abstract] or "cutaneous"[Title/Abstract]) and ("Chemoradiotherapy"[MeSH Terms] or "chemoradiation"[Title/Abstract] or "Chemoradiotherapy"[Title/Abstract] or "radiochemotherapy"[Title/Abstract] or "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] or "adjuvant radiotherapy"[Title/Abstract] or "surgery"[MeSH Subheading] or "surgery"[Title/Abstract] or "surgical"[Title/Abstract] or "resection"[Title/Abstract])) NOT (("animals"[MeSH Terms：noexp] NOT "humans"[MeSH Terms]) or "case reports"[Publication Type]))	388
2	#2 and 1980/01/01：2023/12/31［Date-Publication］	329

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1（"angiosarcoma"）：ti, ab, kw or（"hemangiosarcoma"）：ti, ab, kw or（"stewart treves"）：ti, ab, kw or（"stewart-treves"）：ti, ab, kw（Word variations have been searched） #2 MeSH descriptor：［Hemangiosarcoma］explode all trees #3 #1 or #2	104

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	（血管肉腫/TA or 血管肉腫/TH or Stewart-Treves 症候群/TH or "stewart treves"/TA or "スチュワート・トレーブス"/TA or スチュワート・トリーブス/TA）	6,246
2	#1 and（皮膚腫瘍/TH or 頭頸部腫瘍/TH or 頭部/TH or 頸部/TH or 頭頸/TA or 頭頚/TA or 頭皮/AL or 顔面/TA or 皮膚/TA or 表皮/TH）	1,896
3	#3 and（PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く）	40
4	#4 and（DT＝1980：2023）	40

CQ2. Paclitaxel（PTX）を用いた化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）後に皮膚病変が残存した場合，切除と薬剤変更のどちらが勧められるか？

推奨文		
PTX を用いた CRT 後に残存した皮膚病変に対する治療として，皮膚病変が増大する場合には切除より薬剤変更を弱く推奨する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3（実施しないことを弱く推奨）	D（とても弱い）	100%（10/10）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ2（1 回目）			100%（10/10）	
	総投票数　11 名（棄権　1 名）			

背景・目的

皮膚血管肉腫に対する全身療法の一次治療として一般に PTX が選択されることが多い．海外第 II 相臨床試験（ANGIOTAX）[86]では 30 名の登録例の 2 カ月および 4 カ月無増悪生存率はそれぞれ 74%，45% であり，無増悪生存期間中央値は 4 カ月であった．一方で，欧米では原発巣に対して他の軟部肉腫と同様に広範切除後に術後放射線療法を行うことが多い．しかしながら欧米と本邦では患者背景が異なり，本邦では原発巣に対して手術療法を行わない症例も多い．実臨床では PTX を用いた CRT 後に部分奏効に留まる症例をしばしば経験し，その際の治療選択について定まったものはない．部分奏効であっても増大が抑制されていれば PTX の継続が選択されるが，PTX の効果が乏しい場合は，docetaxel（DTX）への変更（タキサンスイッチ）や，近年では pazopanib，eribulin などの新規治療薬も使用されるが，残存した皮膚病変の切除も選択肢となりうる．そこで本 CQ では，PTX を用いた CRT 後に皮膚病変が残存した場合，手術療法と薬剤変更についてどちらがより優れたアウトカムを得られるのかについて検討した．

科学的根拠

PTX を用いた CRT 後に皮膚病変が残存した症例を対象（P）として，切除を介入（I），薬剤変更を対照（C），奏効率，全生存期間，無増悪生存期間，治療による有害事象をアウトカム（O）として本 CQ の評価を試みた．いずれのアウトカムに対しても本 CQ を検証するランダム化比較試験は報告されておらず，症例対照研究 3 編[163~165]，症例集積研究 4 編[166~169]を採用した．これらの研究はいずれも PTX 無効後の DTX，pazopanib，eribulin の治療成績のみを報告しており，切除との比較検討は行われていなかった．また，皮膚病変残存後の切除による治療成績の報告もなかった．

奏効率，全生存期間，無増悪生存期間については，DTX，pazopanib，eribulin で奏効率 16.7～26%，全生存期間中央値 5.4～28.1 カ月，無増悪生存期間中央値 2.4～7.1 カ月とばらつきがあった．これは使用されている薬剤の違いだけでなく，各研究における症例数の少なさも大きく影響していると思われた．

有害事象については，50 例の症例集積研究で各化学療法における有害事象発生率を比較しており[164]，DTX，eribulin，pazopanib 間に grade 3/4 の有害事象発生率で有意差があった（15.8% vs 45.0% vs 54.5%，P＝0.0477）．一方で他の症例集積研究では DTX にスイッチされた症例 6 例中 2 例（33.3%）で grade 3/4 の有害事象が発生したとする報告もあった[163]．

切除（手術療法）について言及した論文はなく，DTX，eribulin，pazopanib いずれにおいても評価対象となる症例数が少ないため各アウトカムの評価が困難であった．

解説

本 CQ の推奨決定にかかわるエビデンスは存在しない．そのため，今回は PTX を用いた CRT 後に皮膚病変が残存した症例に対しての治療法として，エビデンスに基づいた強い推奨はできなかった．また，今回検討対象とした論文は全て後ろ向き研究であり，原発病変に対しての奏効率を厳密に検討したものではないため，転移病変を標的として奏効率を算出している症例も混在している．そのため PTX による CRT 後に残存した原発巣に限定した効果を適切に反映していない可能性もある．

一方，PTX による CRT 後の手術療法についての論

文がほとんどない理由として出版バイアスの存在もあり得るため，実際には切除は一定数行われている可能性がある．上記の点が議論され，推奨決定会議における議論でも，PTX による CRT により腫瘍の増大が抑制されている場合は PTX を継続するという見解で一致した．一方で，PTX による CRT 後に残存した病変が非常に小さく，局所麻酔下で十分切除が可能な症例であれば手術療法も考慮するという意見も一部の委員からあった．しかし，そもそも残存病変の辺縁が不明瞭であること，そして放射線照射を受けている部位であれば創傷治癒が遅延することが危惧されるため手術療法は行わないという意見が多かった．また，今回の対照，介入からは外れるが，現在臨床試験が行われているホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy，BNCT）のような放射線療法についての意見も出た．

推奨決定会議では，前述のように PTX による CRT により腫瘍の増大が抑制されている場合は PTX を継続する見解は一致しており，PTX による CRT 後に残存する皮膚病変が増大する場合について投票を行った．その結果，委員全員が手術療法より薬剤変更を弱く推奨する投票結果（10/10）となった．

臨床に用いる際の注意点

一方で皮膚病変の増大が抑制されている症例の中には，残存病変が非常に小さく局所麻酔下で十分切除が可能な症例も存在する．推奨決定会議でも，全ての症例において手術療法を否定しておらず，低侵襲で完全切除可能な皮膚病変であれば切除を検討しても良いという意見もあった．なお，CRT 後に残存する皮膚病変への効果判定は，照射後2〜3カ月は放射線効果が持続する可能性があるため，判定時期に注意する必要がある．

今後の研究の可能性

最近，日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会より開始された皮膚悪性腫瘍レジストリ研究に症例データが蓄積すれば，近い将来には最適な二次治療についてのエビデンスが呈示される可能性がある．

海外ではネオアジュバントとして CRT を行い，残存する原発巣を切除するという治療法が臨床試験として行われており（NCT03921008），この試験結果は本 CQ 推奨決定でも含むべき内容と思われる．また，現在本邦で臨床試験が行われている BNCT（jRCT 2031220410）は放射線照射後でも施行可能であるため，その効果によっては今後治療の選択肢となりうる．

文献検索式と文献選択

タイトル	化学放射線後の残存病変に対する治療
CQ2	パクリタキセルを用いた化学放射線療法後に皮膚病変が残存した場合，切除と薬剤変更のどちらが勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	{“Hemangiosarcoma”［MeSH Terms］and “Skin Neoplasms”［MeSH Terms］} or “stewart treves”［Text Word］or “angiosarcoma”［Title/Abstract］or “hemangioendothelioma”［Title/Abstract］	10,272
2	“Head and Neck Neoplasms”［MeSH Terms］or “Head”［MeSH Terms］or “scalp”［Title/Abstract］or “neck”［MeSH Terms］or “Skin”［MeSH Terms］or “Skin”［Title/Abstract］or “cutaneous”［Title/Abstract］	1,563,633
3	“Paclitaxel”［MeSH Terms］or “Paclitaxel”［Title/Abstract］or “taxol”［Title/Abstract］or “anzatax”［Title/Abstract］or “bms 181339”［Title/Abstract］or “nsc 125973”［Title/Abstract］or “genexol”［Title/Abstract］or “onxol”［Title/Abstract］or “oncogel”［Title/Abstract］or “paxene”［Title/Abstract］	47,494
4	“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］and	5,124,448
5	“Japanese”［Language］or “English”［Language］	31,888,847
6	1980/01/01：2023/12/31［Date-Publication］	30,483,390
7	#1 and #2 and #3 NOT #4 and #5 and #6	84

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1（“angiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“hemangiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“stewart treves”）：ti, ab, kw or（“stewart-treves”）：ti, ab, kw（Word variations have been searched） #2 MeSH descriptor：［Hemangiosarcoma］explode all trees #3 #1 or #2	104

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	血管肉腫/TA or 血管肉腫/TH or Stewart-Treves 症候群/TH or “stewart treves”/TA or “スチュワート・トレーブス”/TA or スチュワート・トリーブス/TA	6,246
2	皮膚腫瘍/TH or 頭頸部腫瘍/TH or 頭部/TH or 頸部/TH or 頭頸/TA or 頭頚/TA or 頭皮/AL or 顔面/TA or 皮膚/TA or 表皮/TH	654,477
3	“Paclitaxel”/TH or “paclitaxel”/TA or パクリタキセル/TA or “taxol”/TA or タキソール/TA or “anzatax”/TA or “bms 181339”/TA or “bms-181339”/TA or “nsc 125973”/TA or “nsc-125973”/TA or “genexol”/TA or “onxol”/TA or “oncogel”/TA or “paxene”/TA	24,368
4	PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く	1,997,368
5	DT＝1980：2023	12,724,803
6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5	18

CQ3. Paclitaxel（PTX）に不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，docetaxel（DTX）と比べ pazopanib もしくは eribulin は勧められるか？

推奨文		
PTX に不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，DTX, pazopanib および eribulin を同程度に提案する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
なし	D（とても弱い）	（2 回目）：66.7%

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ3（1 回目）		77.8%（7/9）	22.2%（2/9）	
	総投票数　9 名（棄権　2 名）			

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ3（2 回目）		22.2%（2/9）	11.1%（1/9）		66.7%（6/9）
	総投票数　9 名（棄権　2 名）				

背景・目的

転移・再発皮膚血管肉腫は根治困難であり，病状コントロールのために化学療法が行われる．一次治療としては海外第 II 相試験（ANGIOTAX）[86]でその効果が示され，本邦で皮膚血管肉腫に対して保険適用がある PTX が主に使用される．しかし，PTX 不応・不耐後の二次治療として確立された全身薬物療法はない．タキサン以外には doxorubicin ベースの多剤併用化学療法しか選択肢がなかった時代は PTX から DTX といったタキサン系抗がん剤同士の変更（タキサンスイッチ）が臨床現場では行われていた．しかし，その後 eribulin，pazopanib，trabectedin のような新規治療薬が軟部肉腫を対象とした臨床試験で効果が確認され保険適用となったことから，皮膚血管肉腫にも使用されるようになった．2018 年に行った本邦全国調査[16]では，皮膚血管肉腫に対する二次治療使用薬剤の割合は pazopanib が 42% と最も多く，続いてタキサン系が 28%，eribulin が 24%，trabectedin が 5% であった．

前版ガイドライン[2]では，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（eribulin，pazopanib，trabectedin）が勧められるか？」に対して「介入（新規治療薬の使用）しないことを弱く推奨する」となっている．しかし，前版ガイドライン作成時には皮膚血管肉腫への eribulin や

表 4　各治療法の奏効率と生存期間

研究	デザイン	治療	症例数	奏効率	無増悪生存期間 中央値（カ月）	全生存期間 中央値（カ月）
Thiebaud 2022[170]	前向き 単群	Pazopanib	29 例	3%	3.6	16.1
Ogata 2016[171]	後ろ向き	Pazopanib	5 例	40%	3.1	記載なし
Fujisawa 2020[121]	前向き 観察	Eribulin	25 例	20%	3.0	8.6
Yonekura 2023[163]	後ろ向き	DTX	6 例	17%	3.5	22.7
Fujimura 2023[165]	後ろ向き	DTX	19 例	32%	5.8	12.2
		Eribulin	20 例	20%	2.8	9.1
		Pazopanib	11 例	27%	4.4	18.4

＊注：日，週，年で報告されたデータは 1 カ月＝30 日/4 週として カ月に統一して表記

pazopanib の二次治療の報告がほとんどなく，DTX との比較検討が十分にできなかったという背景があった．皮膚血管肉腫以外の軟部肉腫においては二次治療以降の治療として eribulin，pazopanib，trabectedin が使用されており，前版ガイドライン公開以降，複数の臨床研究結果も報告されていることから，今回改めて PTX に不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，DTX と比べ eribulin，pazopanib，trabectedin は勧められるかについて検討した．

科学的根拠

PTX に対して不応・不耐の皮膚血管肉腫を対象（P），eribulin，pazopanib，trabectedin を介入（I），DTX を対照（C），奏効率，無増悪生存期間，全生存期間，quality of life，有害事象をアウトカム（O）とした．文献検索の結果，薬剤同士の比較をしたランダム化比較試験は存在しなかった．なお，ハンドサーチで 2 編を追加した．PTX 不応・不耐後に DTX，eribulin，pazopanib を使用した前向き単群の試験あるいは後ろ向き試験が存在した[121, 163, 165, 170, 171]，trabectedin については前向き単群の試験あるいは後ろ向き試験はいずれもなかったことから，介入群から除外して eribulin と pazopanib で検討することとした．本 CQ のシステマティックレビューの対象として採用した論文を表 4 に示す．

奏効率については，DTX では 2 編の後ろ向き[163, 165]でそれぞれ 17%，32%，eribulin では 1 編の前向き[121]，1 編の後ろ向き研究[165]でいずれも 20%，pazopanib では 1 編の前向き[170]，2 編の後ろ向き研究[165, 171]でそれぞれ 3%，40%，27% だった．研究により多少の幅はあるものの，Thiebaud の研究[170]を除いて，いずれも大差はなかった（表 4）．

無増悪生存期間については，無増悪生存期間中央値で，DTX ではそれぞれ 3.5 カ月[163]，5.8 カ月[165]，eribulin ではそれぞれ 3.0 カ月[121]，2.8 カ月[165]，pazopanib ではそれぞれ 3.6 カ月[170]，3.1 カ月[171]，4.4 カ月[165]であった．研究により多少の幅はあるものの，いずれの治療でも大差はなかった（表 4）．Fujimura ら[164]の後ろ向き研究では 3 つの治療群を比較しているが統計学的有意差はなかった（P＝0.3528）．

全生存期間については，全生存期間中央値で，DTX ではそれぞれ 22.7 カ月[163]，12.2 カ月[165]，eribulin ではそれぞれ 8.6 カ月[121]，9.1 カ月[165]，pazopanib ではそれぞれ 16.1 カ月[170]，18.4 カ月[165]であった．Eribulin に比べて DTX と pazopanib で数値上は中央値が大きい傾向にあった．一方で，Fujimura ら[164]の後ろ向き研究では 3 つの治療群を比較しているが統計学的有意差はなかった（P＝0.4336）．

有害事象について，Fujimura ら[164]の後ろ向き観察研究で各治療における有害事象の発生率を比較しており，DTX，eribulin，pazopanib の 3 群で grade 3/4 の有害事象発生率に有意差があったと報告している（15.8% vs 45.0% vs 54.5%，P＝0.0477）．その他の研究はいずれも単群の研究であり，DTX は 6 例中 2 例（33.3%）[163]で grade 3/4 の有害事象が見られた．Eribulin と pazopanib については症例ごとの grade 3/4 の有害事象発生率ではなく，延べ発生数が記載されており，eribulin は 25 例で延べ 16 イベント[121]，pazopanib は 2 報あり，それぞれ 5 例で延べ 5 イベントと 29 例で延べ 22 イベント発生していた[170, 171]．

Quality of life についてはいずれの報告でも記載は

なかった.

解説

皮膚血管肉腫は希少疾患であるため大規模な研究の実施はなく，小規模な単群前向き群試験あるいは後ろ向き研究に基づいて推奨を検討したが，サンプルサイズが少ない上に各薬剤の効果を直接比較した研究も後ろ向き研究1編[164]のみであり，エビデンス総体は非常に弱く，益と害のバランスの評価は困難であった.

推奨決定会議では，薬剤単群での研究における各薬剤の効果は似通っており，効果を直接比較した後ろ向き研究[164]では患者背景の調整がされていないことから，強い根拠をもってどの薬剤が最も優れるという推奨はできないという意見が大勢を占めた．薬効以外の視点では，DTXは軟部肉腫に保険適用外のため基本的には使用していないという保険診療上の観点からの意見や，DTXはこれまでの使用経験の蓄積から有害事象への対応・管理がしやすいといった使いやすさという観点からの意見も出された．一方で，皮膚がん以外のがん種領域ではタキサンスイッチは通常行わないことや，有害事象への対応・管理はむしろeribulinやpazopanibの方がしやすいという意見もあった．また，eribulinやpazopanibの報告や使用経験が徐々に増加してきたことも報告された.

投票にあたっては，DTXが皮膚血管肉腫に保険適用がないなどの運用上問題は考慮に入れず，純粋に薬効と有害事象の益と害のバランスに焦点を当てて推奨を決定することとした．初回の投票では，DTXよりもeribulinやpazopanibを弱く推奨する委員が多かったものの，DTXを弱く推奨する委員が20%以上いたことから推奨決定に至らなかった．初回投票後の議論で，効果や有害事象のバランスでいずれかの薬剤が特に優れる訳ではないため，投票の際の選択肢として「推奨なし」を加えて2回目の投票を行った．その結果，9名の投票者のうち，2名がeribulinやpazopanibを弱く推奨，1名がDTXを弱く推奨，そして6名が推奨なしであったことから，DTXかpazopanibもしくはeribulinのいずれの治療が勧められるかを決定できなかった.

なお，推奨決定の投票後の話し合いでは，PTX不応例に対していずれの薬剤も選択肢として患者に提示されるべきであり，いずれの薬剤も二次治療として使用する可能性があるとの意見で一致した.

臨床に用いる際の注意点

今回の推奨決定会議では推奨なしとしたが，DTX，eribulin，pazopanibいずれも大規模な比較試験はないものの，小規模ながら一定の有効性も示されていることから，治療選択肢として提示されるべきである．投票では一定の方向性は出せなかったが，これはいずれの薬剤も推奨されないという意味ではなく，いずれの薬剤がより有効かという判断はできなかったということであることに留意されたい．そのため，推奨文も「Paclitaxelに不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，docetaxel，pazopanibおよびeribulinを同程度に提案する」としている．それぞれの薬剤の適用に当たっては，期待される効果などの益と予測される有害事象などの他のバランスを考慮して患者の希望に合わせて使用を検討する.

いずれの薬剤も高齢者が多い皮膚血管肉腫に用いる場合は，有害事象に留意する必要がある．Pazopanibは初期用量が800 mg/日に設定されているが，これは本邦患者よりも体格（身長，体重，体表面積）の大きな欧米患者へ使用する用量と同量である．そのため，体格の小さな高齢者では設定初期用量での開始により有害事象が強く発現する懸念があるため，用量の減量を考慮する必要がある．また，eribulinも高齢者ではgrade 3以上の血液毒性が多く報告されており[121]，減量や休薬などの対応も考慮する必要がある.

今後の研究の可能性

PTX不応・不耐後にどの薬剤が勧められるかについては，本来ランダム化比較試験などによる検討が望ましいが，本症の稀少性からその実施は困難である．そのため，historical controlを対照とした単群第II相試験が現実的となる．現時点で標準的な一次治療はPTXであるが，二次治療は確立していないため，二次治療確立を目標とした臨床試験では無治療経過観察がhistorical controlとなる.

PTX後の二次治療検証を目的とした臨床試験として，nivolumabを検証する医師主導治験であるAngioCheckと，pazopanibを検証する日本臨床腫瘍研究グループで行われているJCOG1605（JCOG-PCAS）がある．AngioCheck試験の結果については，奏効例はあったものの事前に設定した奏効率に達しなかった[141]．JCOG1605は登録が終了しており，現在データ集積・解析中である．数年内に結果が報告される見込みであり，結果によっては本CQの推奨度が変わる可能性がある.

海外での血管肉腫を対象とした臨床試験で最も多いのは免疫チェックポイント阻害薬を用いた試験であ

り，他のがん種と同様に免疫チェックポイント阻害薬に対する期待が大きいことがうかがえる．しかし，今のところ有効な結果が報告された臨床試験はなく，今後の結果公開および更なる新規治療開発が待たれる．

文献検索式と文献選択

タイトル	パクリタキセルに不応・不耐の皮膚血管肉腫に対する治療
CQ3	パクリタキセルに不応・不耐の皮膚血管肉腫に対して，ドセタキセルと比べpazopanib, eribulin, トラベクテジンは勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	（“Hemangiosarcoma”［MeSH Terms］or “stewart treves”［Text Word］or “angiosarcoma”［Title/Abstract］or “hemangioendothelioma”［Title/Abstract］or “Sarcoma”［MeSH Major Topic］）	129,263
2	（“Docetaxel”［MeSH Terms］or “Docetaxel”［Title/Abstract］or “nsc 628503”［Title/Abstract］or “rp 56976”［Title/Abstract］or “taxotere”［Title/Abstract］or（“pazopanib”［Supplementary Concept］or “pazopanib”［Title/Abstract］or “votrient”［Title/Abstract］）	23,076
3	（“eribulin”［Supplementary Concept］or “eribulin”［Title/Abstract］or “b 1793”［Title/Abstract］or “er 086526”［Title/Abstract］or “nsc 707389”［Title/Abstract］or “halaven”［Title/Abstract］）	1,035
4	（“Trabectedin”［MeSH Terms］or “Trabectedin”［Title/Abstract］or “et 743”［Title/Abstract］or “nsc 684766”［Title/Abstract］or “ecteinascidin”［Title/Abstract］or “yondelis”［Title/Abstract］）	1,145
5	#1 and #2 or #3 or #4	2,708
6	((“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］) or “Case Reports”［Publication Type］)	7,532,536
7	（“Japanese”［Language］or “English”［Language］）	32,658,007
8	1980/01/01：2023/12/31［Date-Publication］	30,865,066
9	#5 NOT #6 and #7 and #8	781

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1（“angiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“hemangiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“stewart treves”）：ti, ab, kw or（“stewart-treves”）：ti, ab, kw（Word variations have been searched） #2 MeSH descriptor：［Hemangiosarcoma］explode all trees #3 #1 or #2	104

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	（Docetaxel/TH or docetaxel/TA or ドセタキセル/TA or ドセタキソール/TA or タキソテール/TA or “nsc 628503”/TA or “nsc-628503”/TA or “rp 56976”/TA or “rp-56976”/TA or taxotere/TA）	16,903
2	（Pazopanib/TH or pazopanib/TA or “gw 780604”/TA or “gw-780604”/TA or pazopanib/TA or ボトリエント/TA or ボトリエント/TA）	1,357
3	（Eribulin/TH or eribulin/TA or “b 1793”/TA or “b-1793”/TA or “er 086526”/TA or “er-086526”/TA or “nsc 707389”/TA or “nsc-707389”/TA or halaven/TA or ハラヴェン/TA）	1,434
4	（“Trabectedin”/TH or trabectedin/TA or “et 743”/TA or “et-743”/TA or “nsc 684766”/TA or “nsc-684766”/TA or “ecteinascidin”/TA or “yondelis”/TA or エクテイナシジン/TA or ヨンデリス/TA）	287
5	#1 or #2 or #3 or #4	19,604
6	（血管肉腫/TA or 血管肉腫/TH or Stewart-Treves 症候群/TH or “stewart treves”/TA or “スチュワート・トレーブス”/TA or スチュワート・トリーブス/TA）	6,367
7	#5 and #6	485
8	PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く	2,008,915
9	DT＝1980：2023	12,883,209
10	#7 and #8 and #9	19

CQ4. Paclitaxel（PTX）に不応・不耐となった皮膚血管肉腫が tumor mutational burden（TMB）-high であった場合，従来の軟部肉腫治療薬より pembrolizumab は勧められるか？

推奨文		
PTX に不応・不耐となった皮膚血管肉腫が TMB-high であった場合，従来の軟部肉腫治療薬より pembrolizumab を弱く推奨する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを弱く推奨）	D（とても弱い）	90.9%（10/11）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ4（1 回目）	9.1%（1/11）	90.9%（10/11）		
	総投票数　11 名			

背景・目的

血管肉腫に対する一次治療としては，海外第 II 相試験（ANGIOTAX）[86]によりその有用性が示された PTX が使用されるが，PTX 不応・不耐例に対する二次治療は確立していない[164]．近年，TMB-high の固形がんでは，体細胞変異の蓄積により腫瘍特異抗原（neo-antigen）が多く産生されて T 細胞依存性の腫瘍免疫が誘導されやすいことから，抗 PD-1 抗体を含む免疫療法のターゲットとして注目されている．TMB-high の悪性腫瘍に対して，抗 PD-1 抗体が臓器横断的に有効であることが示されて以降[172]，TMB-high の血管肉腫に対しても抗 PD-1/PD/L1 抗体を基軸とした治療の応用が試みられている[134, 140]．以上から，PTX 不応・不耐例もしくは初期放射線療法で残存した皮膚血管肉腫に対する治療として，がん遺伝子パネル検査で TMB-high であった場合，pembrolizumab と従来の軟部肉腫治療薬のいずれが有効であるかを明らかにする必要がある．本 CQ では，がん遺伝子パネル検査で TMB-high であった場合の pembrolizumab の推奨を検討するため，皮膚血管肉腫に対する抗 PD-1 抗体を基軸とした治療の効果を検証した．

科学的根拠

PTX に対して不応・不耐の皮膚血管肉腫を対象（P），pembrolizumab を介入（I），従来の軟部肉腫治療薬を対照（C），奏効率，無増悪生存期間，全生存期間，quality of life，有害事象をアウトカム（O）とした．文献検索の結果，介入と対照の薬剤同士の比較をしたランダム化比較試験および後ろ向き研究いずれも存在しなかった．Pembrolizumab を含む免疫チェックポイント阻害薬による研究は存在するが，いずれの研究においても対象に皮膚以外の血管肉腫と，抗 PD-1 抗体を基軸とした併用療法を含んでいた．TMB-high における pembrolizumab の効果につき記載のあった研究は 1 編のみであった．本 CQ では上記を含む治療結果の詳細が記載されていた前向き研究 1 編，後ろ向き研究 2 編の 3 編を本 CQ のシステマティックレビューに採用したが，TMB-high に言及している研究は少ない点に留意する必要がある（表 5）．

Wagner らの前向き研究[140]では，皮膚原発 9 例を含む 16 例の血管肉腫に対して nivolumab + ipilimumab，Ravi らの後ろ向き研究[138]では皮膚原発 14 例を含む 25 例の血管肉腫に対して pembrolizumab が使用されていた．Rosenbaum ら[173]の後ろ向き研究では皮膚 15 例を含む 35 例の血管肉腫に対して抗 PD-1/PD-L1 抗体との多種の併用療法（以下，多種併用療法群と表記）が使用されていた（pembrolizumab：8 例，durvalumab：1 例，nivolumab＋ipilimumab 9 例，nivolumab＋bempegaldesleukin：9 例，pembrolizumab＋T-VEC：5 例，pembrolizumab＋epacadostat：2 例，atezolizumab＋tiragolumab：1 例）．

奏効率につき，全コホートでは nivolumab＋ipilimumab で 25%，pembrolizumab で 23%，多種併用療法群では 25% であり，いずれの治療も奏効率は同程度であった．皮膚原発に限ると，nivolumab＋ipilimumab で 60%，pembrolizumab では未検討であった（表 5）．一方で CQ3 における PTX 不応例に対する DTX，eribulin および pazopanib の奏効率は 3.0〜40.0%（表 4）であり，本 CQ における介入（抗 PD-1 抗体，併用療法）の nivolumab＋ipilimumab を除き，大差はなかった．

無増悪生存期間につき，全コホートでは，採用文献での無再発期間中央値は 3.0〜6.2 カ月，皮膚原発に限

表5　免疫チェックポイント阻害薬の奏効率と生存期間

研究	デザイン	治療	症例数	奏効率	無増悪生存期間 中央値（カ月）（95%CI）	全生存期間 中央値（カ月）（95%CI）
Wagner 2021 [140]	第Ⅱ相 単群	nivolumab＋ipilimumab	研究全体 16 例	25%	無増悪生存率は 6 カ月時点で 38%	未達
			皮膚原発 9 例	60%	記載なし	記載なし
Ravi 2022 [138]	後ろ向き	pembrolizumab	研究全体 25 例	23%	6.2（3.8～10.1）	23.0（14.3～40.7）
			皮膚原発 14 例	記載なし	4.7（2.3～21.9）	40.7（15.1～NR）
Rosenbaum 2022 [173]	後ろ向き	免疫チェックポイント阻害薬	研究全体 35 例	25%（評価可能な 16 例）	3.0（1.9～8.0）	10.6（4.9～28.6）
			皮膚原発 22 例	記載なし	4.5（0.5～NR）	NR（0.0～NR）

＊NR：Not reached（未達）

ると無増悪生存期間中央値は 4.5～4.7 カ月であった．一方で，CQ3 における PTX 不応例に対する DTX，eribulin および pazopanib の無増悪生存期間中央値は 2.8～5.1 カ月（表 4）であり，本 CQ における介入（抗 PD-1 抗体，併用療法を含む）と大差はなかった．

全生存期間につき，全コホートでは，採用文献での全生存期間中央値は 10.6～未達（NR）であった．皮膚原発に限ると，全生存期間中央値は 40.7 カ月～未達であった．一方で，CQ3 における PTX 不応例に対する DTX，eribulin および pazopanib の全生存期間中央値は 8.6～22.7 カ月（表 4）であり，数値上は介入（抗 PD-1 抗体，併用療法を含む）がやや高い傾向であった．

TMB との関係について，Wagner らの研究では 7 例（皮膚原発 4 例）中 1 例（皮膚原発）が TMB-high であり，その症例の最良効果は PR であった．Rosenbaum らの研究では 26 例（皮膚原発 11 例）中 4 例（いずれも皮膚原発）が TMB-high であったが，TMB-high と TMB-low との間に奏効や生存期間との関連はなかった．

有害事象について，nivolumab＋ipilimumab を投与された 16 例で grade 3/4 有害事象は 4 例（25%）[140]，pembrolizumab を投与された 25 例では 2 例（8%）[138] であった．Pembrolizumab による grade 3/4 有害事象発生率は CQ3 で示した DTX，eribulin，pazopanib（15.8%，45.0%，54.5%）より数値上は低かった．

Quality of life についてはいずれの報告でも記載はなかった．

解説

上記のように，これまでに血管肉腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果が報告がされている[134, 138, 140, 173]ものの，皮膚血管肉腫において TMB-high が抗 PD-1 抗体の効果と相関するという強いエビデンス総体はない．

今回検討した文献では全体で 15 例中 5 例（33.3%）が TMB-high であった．別研究では皮膚原発 12 例中 9 例（75%）が TMB-high であったのに対して，皮膚以外の血管肉腫 35 例中 1 例（2.9%）のみであり[133]，皮膚血管肉腫では皮膚以外の血管肉腫より TMB-high となる確率が高い可能性がある．しかし，皮膚血管肉腫において TMB と免疫チェックポイント阻害薬の奏効の相関について詳細な研究はないことから，他のがん種と同様に TMB-high 症例で pembrolizumab の効果がより高いかどうかは不明である．しかし，表 5 に示すように免疫チェックポイント阻害薬は全生存期間で CQ3 に示す軟部肉腫治療薬（表 4）より優れている可能性が示唆されていること，そして grade 3/4 の有害事象発生率は高くないことを踏まえ，本邦の保険適用の要件である「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」に合致する症例に対しては従来の軟部肉腫治療薬より pembrolizumab による治療介入を提案してもよいという投票結果となった．また，本推奨決定会議では，二次治療以降の標準治療が確立していない現状では，早期にがん遺伝子パネル検査を行い TMB-high の有無を確認す

ることの重要性が共有された．

臨床に用いる際の注意点

本邦では TMB-high であれば pembrolizumab はがん種にかかわらず投与可能である．TMB-high を調べるためにはがん遺伝子パネル検査が必要となるが，がん遺伝子パネル検査は「標準治療がない，標準治療が終了している，もしくは終了が見込まれる固形がん」が保険適用の要件となっており，皮膚血管肉腫であれば標準治療である PTX が不応・不耐になる（もしくは見込まれる）タイミングでの検査が必要となる．このがん遺伝子パネル検査を行うタイミングに関しては議論の余地があるが，本疾患の進行速度を加味すると RECIST の判定では SD の範疇であっても標的病変が増大に転じるなど PTX の効果が減弱してきたことが示唆されるタイミングで行うことが望ましい．もしくは，皮膚血管肉腫はいずれ PTX が不応・不耐になることが見込まれることから，そのような兆候が出る前に検査を行うことを検討しても良いという意見もあった．

今後の研究の可能性

比較対照を設定した抗 PD-1 抗体の効果を検証する前向き試験が望まれるが，疾患の希少性と悪性度の高さを考慮すると，その実現は極めて困難である．多施設共同研究・レジストリ研究等で患者背景を可能な限り均一化した上で対照・介入・アウトカムを明確化したデータを収集し評価・検討してゆく必要があると思われる．本邦で実施されたタキサン不応例に対する nivolumab を用いた前向き臨床試験（AngioCheck）では有用性が示されなかった．しかし，TMB による層別化は行われておらず TMB-high 症例における効果については十分な検討がなされていないことから，今後検討の余地がある．

なお，本邦における皮膚血管肉腫の一次治療は本ガイドライン CQ1 でも化学放射線療法を弱く推奨しており，原発巣が消退するとその後のがん遺伝子パネル検査や将来的な遺伝子解析研究のために要する組織検体が得られず，診断時の生検に依存することになる．そのため，生検時に十分な組織量を確保しておく必要があると考える．

文献検索式と文献選択

タイトル	パクリタキセル不応例に対する TMB-high のペムブロリズマブ
CQ4	パクリタキセルに不応・不耐となった皮膚血管肉腫が Tumor mutational burden（TMB）-high であった場合，従来の軟部肉腫治療薬よりペムブロリズマブは勧められるか？
データベース	PubMed，The Cochrane Library（CCSR，CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	“Hemangiosarcoma”［MeSH Terms］or “stewart treves”［Text Word］or “angiosarcoma”［Title/Abstract］or “tumour mutational burden”［Title/Abstract］or “tmb high”［Title/Abstract：～3］	11,415
2	“Antineoplastic Agents”［Pharmacological Action］or “pazopanib”［Supplementary Concept］or “pazopanib”［Title/Abstract］or “votrient”［Title/Abstract］or “pembrolizumab”［Supplementary Concept］or “pembrolizumab”［Title/Abstract］or “keytruda”［Title/Abstract］or “mk 3475”［Title/Abstract］or “sch 900475”［Title/Abstract］or “lambrolizumab”［Title/Abstract］	1,273,557
3	#1 and #2	918
4	“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］	5,125,080
5	“case reports”［Publication Type］	2,360,170
6	#4 or #5	7,448,021
7	#3 not #6	442
8	“Japanese”［Language］or “English”［Language］	31,904,845
9	1980/01/01：2023/12/31［Date-Publication］	30,500,007
10	#7 and #8 and #9	374

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1（“angiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“hemangiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“stewart treves”）：ti, ab, kw or（“stewart-treves”）：ti, ab, kw（Word variations have been searched） #2 MeSH descriptor：［Hemangiosarcoma］explode all trees #3 #1 or #2	104

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	血管肉腫/TA or 血管肉腫/TH or Stewart-Treves 症候群/TH or “stewart treves”/TA or “スチュワート・トレーブス”/TA or スチュワート・トリーブス/TA or（（“tumour mutational burden”/TA or “tmb”/TA or “腫瘍遺伝子変異”/TA）and（high/TA or 高/TA））	6,367
2	（抗腫瘍剤/TH or Pembrolizumab/TH or pembrolizumab/TA or keytruda/TA or “mk 3475”/TA or “mk-3475”/TA or “sch 900475”/TA or “sch-900475”/TA or “lambrolizumab”/TA or キイトルーダ/TA or ペムブロリズマブ/TA or ペンブロリズマブ/TA or ラムブロリズマブ/TA）	565,739
3	#1 and #2	1,220
4	PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く	1,997,368
5	DT＝1980：2023	12,724,803
6	#3 and #4 and #5	66

CQ5．頭頸部以外の皮膚血管肉腫症例に対して，頭頸部症例と同様の一次治療は勧められるか？

1．放射線照射後血管肉腫（radiation associated angiosarcoma：RAAS）

推奨文		
放射線照射後血管肉腫に対して，腫瘍径にかかわらず化学放射線療法（chemoradiotherapy：CRT）ではなく手術療法を行うことを弱く推奨する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3（実施しないことを弱く推奨）	D（とても弱い）	72.7%（11/11）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ5（1回目）			72.7%（8/11）	27.3%（3/11）
	総投票数　11名			

2．リンパ浮腫続発性皮膚血管肉腫（Stewart-Treves syndrome：STS）

推奨文		
リンパ浮腫続発性皮膚血管肉腫に対しては，頭頸部症例と同様の一次治療を弱く推奨する．		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを弱く推奨）	D（とても弱い）	90.9%（10/11）

投票結果

	1.「実施する」ことを推奨する	2.「実施する」ことを提案する	3.「実施しない」ことを提案する	4.「実施しない」ことを推奨する
CQ5（1回目）	9.1%（1/11）	90.9%（10/11）		
	総投票数　11名			

背景・目的

頭頸部皮膚血管肉腫に対する一次治療については，ここではCQ1の推奨結果より腫瘍径≦5 cmの場合は手術療法＋放射線療法，腫瘍径が＞5 cmの場合はCRTと定義し，頭頸部以外の皮膚血管肉腫を1. RAASおよび2. STSの2疾患と定義して本CQを検討した．

科学的根拠

1．RAAS

遠隔転移のないRAASを対象（P），頭頸部と同様の治療戦略を介入（I），手術療法，手術療法＋周術期化学療法または手術療法＋周術期放射線療法を対照（C），全生存期間，無増悪生存期間，奏効率，quality of life，有害事象をアウトカム（O）とした．本CQを検証するランダム化比較試験はなく，治療法ごとのアウトカムの記載があった症例対照研究8編[174~181]，症例集積研究9編[182~190]，メタアナリシス2編[191,192]，システマティックレビュー1編[193]を採用した．しかし，エビデンス収集の結果，CRTを一次治療として実施した報告はもとより治療成績の報告がほとんど無く，本CQに沿ったシステマティックレビュー，エビデンス総体評価は困難であった．そこで，RAASについて過去に報告のあった手術療法，手術療法＋周術期化学療法，そして手術療法＋術後放射線療法について検討を行った．

全生存期間については，本邦から報告された日本人を対象としたメタアナリシス[191]では，手術療法群23例と手術療法＋周術期化学療法群13例を比較したが全生存期間に有意差がなかった（P＝0.878）．74編を統合したシステマティックレビュー[193]でも，手術療法群150例と手術療法＋周術期化学療法群14例を比較して有意差がなかった（P＝0.885）．上記2編を含めハザード比の記載のあった4編[176,192]をメタアナリシスすると手術療法の手術療法＋周術期化学療法に対するハザード比は1.30（95%信頼区間0.83～2.03）であった．その他の報告では報告により効果指標が一定していないが，手術療法群で2年全生存率72%[190]，5年全生存率10～66.7%[181,187,188]，全生存期間中央値77カ月[178]，手術療法＋周術期化学療法で5年生存率50%[181]，全生存期間中央値未到達[178]であった．

無再発生存期間については，手術療法と手術療法＋周術期化学療法を比較したメタアナリシス1編[192]とシステマティックレビュー1編[193]をメタアナリシスすると，ハザード比で有意差はなかった（1.1，95%信頼区間0.61～1.98）．その他の症例対照研究で手術療法14例と手術療法＋周術期化学療法15例の比較で数値の記載はないが有意差はない（P＝0.58）とした報告[175]や，61例と9例の比較でも差がなかったとする報告がある（無再発生存期間中央値：5.71年vs 1.05年，P＝0.291）[180]．一方で手術療法40例と手術療法＋周術期化学療法49例の比較で手術療法＋周術期化学療法群の方が有意に原発巣の再発率が低いとする報告もある（5年局所無再発生存率：36.9% vs 62.8%，P＝0.0003）[181]．

手術療法と手術療法＋術後放射線療法とを比較した症例対照研究2編[176,177]，メタアナリシス1編[192]，システマティックレビュー1編[193]をメタアナリシスすると，手術療法＋術後放射線療法と比較して手術療法の方がハザード比0.87（95%信頼区間0.65～1.18）とやや低いものの有意差はなかった．症例集積研究では報告によってさまざまで，手術療法と手術療法＋術後放射線療法の2年全生存率は50～72%[179,190]と14～43%[179,184]，5年全生存率は10～66.7%[187,188]と79%[185]と報告されている．

無再発生存期間については，74編を統合したシステマティックレビュー[193]では手術療法（150例）は手術療法＋術後放射線療法（37例）と比べて原発巣の再発ハザード比は2.17（95%信頼区間1.19～3.85）と有意に高かった．その他に手術療法群（13例）と手術療法＋術後放射線療法（3例）を比較した後ろ向き研究では両群間に有意差はなかった（P＝0.70）[175]．一方，別の後ろ向き研究では，手術療法群（14例）に比べ手術療法＋術後放射線療法（9例）で無再発生存期間が有意に延長していた（2年無再発生存率：21% vs 71%，P＝0.028）とする報告もあった[179]．症例集積研究では手術療法＋術後放射線療法を9例実施し，観察期間中央値19カ月で1例に再発を認めたという報告[182]と，14例における5年無再発生存率92%とする報告[185]がある．

2．STS

遠隔転移のないSTSを対象（P），頭頸部と同様の治療戦略を介入（I），手術療法，手術療法＋周術期化学療法または手術療法＋周術期放射線療法を対照（C），全生存期間，無増悪生存期間，奏効率，quality of life，有害事象をアウトカム（O）とした．STSについてもエビデンス収集の結果，CRTを一次治療として実施した報告はもとより治療成績の報告がほとんど無く，本CQに沿ったシステマティックレビュー，エビデンス総体評価は困難であった．そこで，STSについて過去に報告のあった手術療法とその他の治療について検討を行った．本CQを検証するランダム化比較試験は報告されておらず，治療法ごとのアウトカムの記載があった症例集積研究4編[194~197]とシステマティックレビュー1編[198]を採用した．

全生存期間については，200編を統合したシステマティックレビュー[198]では，手術療法，患肢切断，放射線療法，化学療法を比較したところ，手術療法が放射

線療法より有意に全生存期間が延長した（全生存期間中央値：48 カ月 vs 10 カ月，P＝0.0141）．また，他の症例集積研究では手術療法（13 例）と非手術療法（症例数不明）との比較で有意差がなかった（5 年全生存率 39% vs 12%）[195]．さらに単群あるいは比較のない複数群のデータとして，症例集積研究における手術療法（12 例，術後化学療法 1 例，術後放射線療法 1 例含む）で全生存期間中央値 22.5 カ月[196]，患肢灌流化学療法（10 例）で 3 年全生存率 77.1%[194]，手術療法（4 例）と放射線療法（2 例）で全生存期間中央値がそれぞれ 26.5 カ月，で 12 カ月という報告[197]がある．

STS に対する CRT の症例報告は 15 例[89, 199〜211]あり，統合すると，放射線総線量は 40〜70 Gy（平均 59 Gy），使用された化学療法は monthly docetaxel（DTX）5 例，weekly DTX 3 例，weekly paclitaxel（PTX）4 例，gemcitabine＋DTX 1 例，DXR＋ifomide＋bleomycin 1 例であった．観察期間中央値 18 カ月で奏効率 60%（CR 6 例，PR 3 例）であった．

Quality of life，有害事象についてはいずれの報告でも記載はなかった．

解説

1．RAAS

手術療法が広く行われており，頭頸部で広く行われている CRT についてはほとんど報告がないことから，対照との比較ができなかった．採用した手術療法，もしくは手術療法＋術後放射線療法，手術療法＋術後補助化学療法についても．ランダム化比較試験はなく，いずれも後ろ向き観察研究のみで選択バイアスは大きい．また患者背景，手術内容や化学療法の薬剤，術前投与か術後投与，投与期間，放射線療法の線量や照射方法，範囲なども症例や報告によって異なり，十分な記載がないものもあり，解析方法でも単変量解析のみ，あるいは多変量解析でも交絡の調整が不十分であり，バイアスリスクは大きい．

今回採用した研究の多くで治療法による全生存期間や無再発生存期間に差がなく，ハザード比の記載のあった報告で実施したメタアナリシスの結果も同様であった．手術療法と比較して手術療法＋術後放射線療法での全生存期間が不良であったとする報告[177]がある一方で，手術療法＋周術期化学療法[181]や手術療法＋術後放射線療法[179, 193]での局所再発率が低下したとする報告がある．しかし，前述のようにバイアスリスクは大きいため，正確な評価は困難である．

今回のシステマティックレビューでは，RAAS に対して頭頸部の皮膚血管肉腫と同様の治療を行うかどうかを検証することはできなかった．推奨決定会議では，年数が経過していたとしてもすでに照射されている臓器に対して，頭部の皮膚血管肉腫で行われるような 70 Gy の根治照射を行うことは組織の耐容線量の面から困難であるため，腫瘍径が大きくとも CRT は行わずに手術を選択するという意見が大半を占めた．CQ では「頭頸部症例と同様の一次治療は勧められるか」であり，CQ1 では皮膚血管肉腫に対する一次治療は腫瘍径が≦5 cm の場合は手術療法で腫瘍径が＞5 cm の場合は CRT を推奨していることから，腫瘍径が≦5 cm の場合は頭頸部と同様となる一方で＞5 cm の場合は頭頸部と異なる．上記の議論の上で，RAAS に対して「腫瘍径にかかわらず手術療法を弱く推奨する」との投票結果となった．

2．STS

本 CQ で設定した介入と対照との予後を直接比較した研究はほぼないため，頭頸部症例と同様の一次治療が勧められるか否かを検証することは困難であった．症例集積研究が大半であり，唯一治療法ごとの予後の記載があったシステマティックレビュー[198]を採用したが，患者背景や治療内容に十分な記載がなく，交絡の調整もされておらず，バイアスリスクは非常に大きい．

前述のシステマティックレビュー[198]では手術療法が放射線療法より有意に全生存期間を延長したとしているが，STS はリンパ浮腫が背景にあり，実臨床では臨床・画像検査所見による病変の境界の判別が困難であり衛星病変を認めることも多い．そのような場合，完全切除には患肢切断が必要と判断されるが患者は忌避することが多いことから，手術療法として切断を一次治療として推奨することは現実的でないことが推奨決定会議では議論され，委員間で見解が一致した．一方で，切断なしに完全切除が可能な腫瘍径が≦5 cm の症例であれば手術療法も検討して良いと考えられるとの意見もあった．また，実臨床では頭頸部症例と同様に CRT を行っているとの意見が大勢を占め，症例報告ではあるが STS に対する CRT の奏効例も散見される．推奨決定会議では以上を十分議論した上で，STS に対して「頭頸部症例と同様の一次治療を弱く推奨する」との投票結果となった．

臨床に用いる際の注意点

1．RAAS

頭頸部症例とは別の一次治療を弱く推奨とする結果となったが，本疾患は高齢者に多く，実際の治療方法

の選択に様々な制約がある．手術療法は切除範囲が報告によって異なり，広範切除，乳房切除，胸壁切除などが行われているのが実情である．よって，切除範囲や再建方法については個々の症例で検討する必要がある．周術期化学療法についても術前投与，術後投与，両者併用，あるいは放射線療法を併用した報告があり，どのように投与するかを検討する必要がある．

2．STS

STS に関しては症例数が少ないため，過去の報告でも手術療法の場合の切除マージンや化学療法での薬剤選択，放射線療法の線量や照射範囲など，統一した見解はない．症例報告での CRT 奏効例はあるが，PTX の用量や放射線療法の線量などについては全く検討されていないため，個々の症例において判断する必要がある．

今後の研究の可能性

1．RAAS（タキサン系抗がん剤による継続化学療法の有効性の検討）

今回の検討では，化学療法は原発巣の再発率を低下させるという報告があるが，予後の改善には寄与しないという結果であった．本邦患者のメタアナリシスでは術後化学療法を受けた 10 例中 7 例が weekly　PTX（80 mg/m^2）が用いられており，投与サイクルの中央値は 12（range 6〜50）で継続期間は術後約 12 カ月，無病生存期間中央値が 19 カ月と報告されている[191]．頭頸部皮膚血管肉腫では放射線療法後の継続化学療法群で非継続化学療法群と比較し予後改善を認めた報告がある[158]．RAAS においても再発・転移抑制や予後改善を目的とした継続化学療法に関する前向き検証的試験の実施が望ましい．

2．STS（レジストリ研究）

四肢に発生する STS はまれな皮膚血管肉腫の中でもさらにまれであり，症例数が極めて少ない．以前は四肢切断が実施されていたが，広範切除や放射線療法，化学療法等の患肢温存治療の有用性について検討された論文は皆無で，施設ごとに異なる治療法を実施しているのが現状である．2024 年から本邦で多施設共同の皮膚悪性腫瘍レジストリ研究が開始されたが本レジストリ研究には皮膚血管肉腫も含まれている．今後は皮膚血管肉腫レジストリより STS を抽出し，後ろ向き研究により治療法と予後との関連につき検証する必要がある．

文献検索式と文献選択

タイトル	頭頸部以外の治療
CQ5	頭頸部以外の皮膚血管肉腫症例に対して，頭頸部症例と同様の一次治療は勧められるか？
データベース	PubMed, The Cochrane Library（CCSR, CCRCT），医学中央雑誌

［PubMed］

#	検索式	文献数
1	“Hemangiosarcoma”［MeSH Terms］or “stewart treves”［Text Word］or “angiosarcoma”［Title/Abstract］	10,252
2	“Head and Neck Neoplasms”［MeSH Terms］or “Head”［MeSH Terms］or “neck”［MeSH Terms］	593,984
3	“taxoids”［MeSH Terms］or “therapy”［MeSH Subheading］	8,161,114
4	#1 not #2 and #3	3,178
5	（“animals”［MeSH Terms：noexp］NOT “humans”［MeSH Terms］）or “case reports”［Publication Type］	7,459,891
6	（“Japanese”［Language］or “English”［Language］）and 1980/01/01：2023/12/31［Date-Publication］	28,071,583
7	#4 not #5 and #6	839

［The Cochrane library］

#	検索式	文献数
1	#1（“angiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“hemangiosarcoma”）：ti, ab, kw or（“stewart treves”）：ti, ab, kw or（“stewart-treves”）：ti, ab, kw（Word variations have been searched） #2 MeSH descriptor：［Hemangiosarcoma］explode all trees #3 #1 or #2	104

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
1	((血管肉腫/TA or 血管肉腫/TH or Stewart-Treves 症候群/TH or “stewart treves”/TA or “スチュワート・トレーブス”/TA or スチュワート・トリーブス/TA) not 頭頸部腫瘍/TH)	5,374
2	([Taxoids]/TH or SH＝治療，薬物療法，放射線療法)	39,290
3	#1 and #2	369
4	[Taxoids]/TH or SH＝治療，薬物療法，放射線療法	39,290
5	#3 and #4	369
6	(PT＝原著論文 and PT＝症例報告・事例除く) and (DT＝1980：2023)	2,008,279
7	#5 and #6	11

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，日皮会誌，2015; 125: 1871–1888.
2) 藤澤康弘，浅越健治，増澤真実子ほか：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，2021; 131: 245–277.
3) Lu M, Zhang P, Zhang Y, et al: Efficacy, Safety, and Biomarkers of Toripalimab in Patients with Recurrent or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multiple-Center Phase Ib Trial, Clin Cancer Res, 2020; 26: 2337–2345.
4) Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, Schöfer H: Brief S1 guidelines–Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma, J Dtsch Dermatol Ges, 2013; 11 Suppl 3: 2–9, 2–10.
5) Vogt T, Müller CSL, Melchior P, et al: S1-Guideline Cutaneous Angiosarcomas - Update 2021, J Dtsch Dermatol Ges, 2021; 19: 1801–1812.
6) Palassini E, Baldi GG, Sulfaro S, et al: Clinical recommendations for treatment of localized angiosarcoma: A consensus paper by the Italian Sarcoma Group, Cancer Treat Rev, 2024; 126: 102722.
7) Coindre JM, 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.
8) National Cancer Intelligence: Soft tissue sarcoma incidence and survival; tumours diagnosed in England between 1985 and 2009, www.ncin.org.uk, 2012.
9) Enzinger FM, Weiss SW: *Soft tissue tumors*, Mosby, 1995.
10) Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS: 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.
11) Lahat G, Dhuka AR, Hallevi H, et al: Angiosarcoma: clinical and molecular insights, Ann Surg, 2010; 251: 1098–1106.
12) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW, Enzinger FM, Weiss SW: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2014.
13) Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR: Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases, Cancer, 2008; 113: 616–627.
14) Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF: Angiosarcoma: A report of 67 patients and a review of the literature, Cancer, 1996; 77: 2400–2406.
15) Sturgis EM, Potter BO: Sarcomas of the head and neck region, Curr Opin Oncol, 2003; 15: 239–252.
16) Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, et al: Nationwide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan, J Dermatol Sci, 2018; 92: 230–236.
17) Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al: Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017, Cancer Sci, 2023; 114: 2986–2992.
18) 水上晶子，田口理史，鈴木　正，土田哲也：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.
19) 田口理史，水上晶子，緒方　大，土田哲也，鈴木　正：2012年度血管肉腫グループスタディー，日皮外会誌，2014; 18: 147–149.
20) Carsi M B, Sim F: Angiosarcoma, Medscape available at https://emedicinemedscapecom/article/276512-overview Updated: Sep 04, 2018.
21) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, International Agency for Research on Cancer: *WHO classification of skin tumours*, IARC, 2018.
22) Sharma A, Schwartz RA: Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management, J Am Acad Dermatol, 2012; 67: 1342–1348.
23) 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.
24) Bhagyalakshmi A, Santa Rao G, Uma P, Bharati IV: Cutaneous angiosarcoma in chronic lymphedema: secondary to filariasis, Indian J Surg, 2011; 73: 384–385.
25) Leite LL, Rossato V: Stewart-Treves Syndrome as a Rare and Fatal Complication of Post-Traumatic Lymphedema on the Lower Extremity, Dermatol Pract Concept, 2021; 11: e2021004.
26) Schirger A: Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors, Med Clin North Am, 1962; 46: 1045–1050.

27）Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G: [Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lyphoedema): A rare complication of lymphoedema], Presse Med, 2010; 39: 1305–1308.
28）Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD: Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic, Am J Surg Pathol, 2008; 32: 1896–1904.
29）Fletcher CDM, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*, Lyon, IARC Press, 2013.
30）Rombouts AJM, 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.
31）Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP: Angiosarcoma after breast-conserving therapy, Cancer, 2003; 97: 1832–1840.
32）Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al: Angiosarcoma of the breast, Cancer, 2005; 104: 2682–2688.
33）Hung J, Hiniker SM, Lucas DR, et al: Sporadic versus Radiation-Associated Angiosarcoma: A Comparative Clinicopathologic and Molecular Analysis of 48 Cases, Sarcoma, 2013; 2013: 798403.
34）Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ: Angiosarcoma, Lancet Oncol, 2010; 11: 983–991.
35）Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP: Cutaneous angiosarcoma: a current update, J Clin Pathol, 2017; 70: 917–925.
36）Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, Folpe AL, Weiss SW: Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases, Am J Surg Pathol, 2008; 32: 72–77.
37）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.
38）Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, Ravi V, Shellenberger TD, Sturgis EM: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp, Head Neck, 2011; 33: 661–667.
39）Buehler D, Rice SR, Moody JS, et al: Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience, Am J Clin Oncol, 2014; 37: 473–479.
40）Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, et al: Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach, Cancer, 2003; 98: 1716–1726.
41）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.
42）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，日口腔腫瘍会誌，2001; 13: 199–200.
43）Mankey CC, McHugh JB, Thomas DG, Lucas DR: Can lymphangiosarcoma be resurrected? A clinicopathological and immunohistochemical study of lymphatic differentiation in 49 angiosarcomas, Histopathology, 2010; 56: 364–371.
44）Tokuyama W, Mikami T, Masuzawa M, Okayasu I: Autocrine and paracrine roles of VEGF/VEGFR-2 and VEGF-C/VEGFR-3 signaling in angiosarcomas of the scalp and face, Hum Pathol, 2010; 41: 407–414.
45）Fernandez AP, Sun Y, Tubbs RR, Goldblum JR, Billings SD: 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.
46）Behjati S, Tarpey PS, Sheldon H, et al: Recurrent PTPRB and PLCG1 mutations in angiosarcoma, Nat Genet, 2014; 46: 376–379.
47）Fraga-Guedes C, Andre S, Mastropasqua MG, 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.
48）Shimozono N, Jinnin M, Masuzawa M, et al: NUP160-SLC43A3 is a novel recurrent fusion oncogene in angiosarcoma, Cancer Res, 2015; 75: 4458–4465.
49）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，日皮会誌，2019; 129: 2295–2300.
50）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.
51）Vasanawala MS, Wang Y, Quon A, Gambhir SS: 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.
52）Umemura H, Yamasaki O, Kaji T, et al: Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with cutaneous angiosarcoma: A retrospective study of 18 cases, J Dermatol, 2017; 44: 1046–1049.
53）Amin MB, Edge S, Greene F, et al: Part IX Soft Tissue Sarcoma, In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition, Springer International Publishing, 2017, 214–239.
54）Perez MC, Padhya TA, Messina JL, et al: Cutaneous angiosarcoma: a single-institution experience, Ann Surg Oncol, 2013; 20: 3391–3397.
55）Holden CA, Spittle MF, Jones EW: Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment, Cancer, 1987; 59: 1046–1057.
56）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，日皮会誌，2003; 113: 1523–1533.
57）Shin JY, Roh SG, Lee NH, Yang KM: Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: Systematic review and meta-analysis, Head Neck, 2017; 39: 380–386.
58）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.
59）Buschmann A, Lehnhardt M, Toman N, Preiler P, Salakdeh MS, Muehlberger T: Surgical treatment of angiosar-

coma of the scalp: less is more, Ann Plast Surg, 2008; 61: 399–403.
60）Hodgkinson DJ, Soule EH, Woods JE: Cutaneous angiosarcoma of the head and neck, Cancer, 1979; 44: 1106–1113.
61）Patel SH, Hayden RE, Hinni ML, et al: Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience, JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015; 141: 335–340.
62）Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al: Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma, Ann Surg Oncol, 2007; 14: 1953–1967.
63）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: e1127–1133.
64）Lim SY, Pyon JK, Mun GH, Bang SI, Oh KS: Surgical treatment of angiosarcoma of the scalp with superficial parotidectomy, Ann Plast Surg, 2010; 64: 180–182.
65）町田秀樹，山本明史，山崎直也，野呂佐知子，藤沢康弘，石原和之：血管肉腫　血管肉腫 20 例の臨床的検討，Skin Cancer，2001; 16: 361–366.
66）浅越健治，大塚正樹，濱田利久，山崎　修，岩月啓氏：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.
67）Chen W, Shih CS, Wang YT, Tseng GC, Hsu WH: Angiosarcoma with pulmonary metastasis presenting with spontaneous bilateral pneumothorax in an elderly man, J Formos Med Assoc, 2006; 105: 238–241.
68）Morgan MB, Swann M, Somach S, Eng W, Smoller B: Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation, J Am Acad Dermatol, 2004; 50: 867–874.
69）Roy A, Gabani P, Davis EJ, et al: Concurrent paclitaxel and radiation therapy for the treatment of cutaneous angiosarcoma, Clin Transl Radiat Oncol, 2021; 27: 114–120.
70）Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991; 21: 109–122.
71）Milas L, Milas MM, Mason KA: Combination of taxanes with radiation: preclinical studies, Semin Radiat Oncol, 1999; 9: 12–26.
72）Bellon JR, Lindsley KL, Ellis GK, Gralow JR, Livingston RB, Austin Seymour MM: Concurrent radiation therapy and paclitaxel or docetaxel chemotherapy in high-risk breast cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48: 393–397.
73）Formenti SC, Symmans WF, Volm M, et al: Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer, Semin Radiat Oncol, 1999; 9: 34–42.
74）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.
75）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.
76）平山真奈，常深祐一郎，岩村麻貴，前田　梓，三橋紀夫，川島　眞：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，皮膚臨床，2018; 60: 549–553.
77）Zhou T, Igawa K, Kasai T, et al: The current status and novel advances of boron neutron capture therapy clinical trials, Am J Cancer Res, 2024; 14: 429–447.
78）上原治朗，山崎直也，並川健二郎，中井康雄，中井智絵，山本明史：国立がんセンター中央病院における血管肉腫 37 例の統計学的検討，日皮会誌，2009; 119: 1245–1253.
79）Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Uchida A, Aozasa K: Angiosarcoma in Japan. A review of 99 cases, Cancer, 1995; 75: 989–996.
80）増澤幹男，増澤真実子，勝岡憲生，西山茂夫：北里大学病院皮膚科脈管肉腫の集計と解析，皮病診療，2010; 32: 476–482.
81）Young RJ, Natukunda A, Litiere S, Woll PJ, Wardelmann E, van der Graaf WT: First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials, Eur J Cancer, 2014; 50: 3178–3186.
82）Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al: Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas, Cancer, 2012; 118: 3330–3336.
83）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，癌と化療，1993; 20: 1314–1319.
84）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.
85）Nakamura Y, Nakamura Y, Hori E, Furuta J, Kawachi Y, Otsuka F: Complete long-term response of angiosarcoma of the scalp with cervical lymph node metastases treated with a combination of weekly and monthly docetaxel, Br J Dermatol, 2010; 163: 1357–1358.
86）Penel N, Bui BN, Bay JO, et al: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study, J Clin Oncol, 2008; 26: 5269–5274.
87）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.
88）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.
89）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，皮病診療，2012; 34: 871–874.
90）百瀬葉子，増澤幹男，江藤宏光，佐藤勘治，勝岡憲生，梅本尚可：Stewart-Treves 症候群に対するパクリタキセルの長期動注療法，日皮会誌，2009; 119: 1079–1083.
91）Nabholtz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al: Multicenter, randomized comparative study of two doses of pacli-

taxel in patients with metastatic breast cancer, J Clin Oncol, 1996; 14: 1858–1867.
92）清水智治，遠藤善裕，目片英治，村田　聡，谷　徹：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，2007; 22: 41–48.
93）Lansinger OM, Biedermann S, He Z, Colevas AD: Do Steroids Matter? A Retrospective Review of Premedication for Taxane Chemotherapy and Hypersensitivity Reactions, J Clin Oncol, 2021; 39: 3583–3590.
94）Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ: Use of docetaxel（Taxotere）in patients with paclitaxel（Taxol）hypersensitivity, Anticancer Drugs, 2000; 11: 565–568.
95）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，産婦の進歩，2011; 63: 88–93.
96）Grant DS, Williams TL, Zahaczewsky M, Dicker AP: Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel（taxol）and docetaxel（taxotere）, Int J Cancer, 2003; 104: 121–129.
97）Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, Kanki H, Kamo T, Nishigori C: Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients, Cancer, 2007; 110: 648–651.
98）Chen JP, Lo Y, Yu CJ, Hsu C, Shih JY, Yang CH: Predictors of toxicity of weekly docetaxel in chemotherapy-treated non-small cell lung cancers, Lung Cancer, 2008; 60: 92–97.
99）Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al: Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer（NSCLC）, Ann Oncol, 2005; 16: 90–96.
100）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.
101）Watson S, Verret B, Ropert S, et al: Single-agent gemcitabine in patients with advanced, pre-treated angiosarcoma: A multicenter, retrospective study, Cancer Med, 2023; 12: 3160–3166.
102）Elias A, Ryan L, Aisner J, Antman KH: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine（MAID）regimen for adults with advanced sarcoma, Semin Oncol, 1990; 17: 41–49.
103）黒岡定浩，山崎直也，丸山　浩，柴山義継，秋山美知子，並川健二郎：MAID療法が著効した血管肉腫の1例，日皮会誌，2011; 121: 691–697.
104）山﨑直也，山本明史，高橋　聡，西澤　綾，吉野公二，並川健二郎：血管肉腫に対するMesna, Adriamycin, Ifosfamide, Dacarbazine（MAID）療法，日皮会誌，2005; 115: 2299–2301.
105）Davis EJ, 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.
106）Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, et al: Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas（GeDDiS）: a randomised controlled phase 3 trial, Lancet Oncol, 2017; 18: 1397–1410.
107）Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al: Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma, J Clin Oncol, 2004; 22: 1706–1712.
108）Ise M, Funakoshi T, Furuichi Y, et al: Case of angiosarcoma on the abdominal wall, an extremely rare variant, putatively shared the pathogenesis with Stewart-Treves syndrome, J Dermatol, 2015; 42: 426–427.
109）Shkoukani MA, Carron MA, Tulunay O, Kucuk O, Lin HS: Angiosarcoma of the scalp with complete response to a biweekly gemcitabine and docetaxel（GEMDOC）chemotherapy regimen, Ear Nose Throat J, 2011; 90: E26–29.
110）貫井麻未，上田重人，杉谷郁子，大崎昭彦，佐伯俊昭，長谷部孝裕：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，日臨外会誌，2018; 79: 687–691.
111）Rosenberg SA, Lotze MT: Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes, Annu Rev Immunol, 1986; 4: 681–709.
112）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，日皮会誌，1988; 98: 367–369.
113）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.
114）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.
115）嶋田聖子，慶田朋子，水嶋淳一，川島　眞，菊池雄二：頭部血管肉腫の1例，Skin Cancer，2002; 17: 89–93.
116）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.
117）Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al: Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes, Lancet Oncol, 2011; 12: 1045–1052.
118）Schöffski P, Chawla S, Maki RG, 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.
119）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.
120）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.

121）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; 183: 831–839.
122）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.
123）van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma（PALETTE）: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, Lancet, 2012; 379: 1879–1886.
124）Kollar A, Jones RL, 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.
125）Gelderblom H, Judson IR, 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.
126）Kitamura S, Yanagi T, Inamura Y, et al: Pazopanib does not bring remarkable improvement in patients with angiosarcoma, J Dermatol, 2017; 44: 64–67.
127）Fujiwara S, Nakano E, Nakamura K, Washio K, Ogura K, Nishigori C: Pazopanib as a potential chemotherapy for cutaneous angiosarcoma: A case series of 10 patients from a single institution, J Dermatol, 2020; 47: e273–e274.
128）Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, 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.
129）Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al: Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial, J Clin Oncol, 2015; 33: 2797–2802.
130）Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas, J Clin Oncol, 2009; 27: 3133–3140.
131）Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM: Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition, N Engl J Med, 2017; 377: 2500–2501.
132）Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study, J Clin Oncol, 2020; 38: 1–10.
133）Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al: The Angiosarcoma Project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research, Nat Med, 2020; 26: 181–187.
134）Florou V, Rosenberg AE, 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.
135）Hamacher R, Kämpfe D, Reuter-Jessen K, et al: Dramatic Response of a PD-L1-Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab, JCO Precis Oncol, 2018; 2: 1–7.
136）Hofer S, Zeidler K, Schipf A, Kempf W, Zimmermann D, Aebi S: Angiosarcoma of the scalp responding to nivolumab: a case report, Br J Dermatol, 2018; 179: 530–531.
137）Momen S, Fassihi H, Davies HR, 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: a004408.
138）Ravi V, Subramaniam A, Zheng J, et al: Clinical activity of checkpoint inhibitors in angiosarcoma: A retrospective cohort study, Cancer, 2022; 128: 3383–3391.
139）Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, McBride A, Kraft AS: Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report, J Immunother Cancer, 2017; 5: 58.
140）Wagner MJ, Othus M, Patel SP, et al: Multicenter phase II trial（SWOG S1609, cohort 51）of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors（DART）, J Immunother Cancer, 2021; 9: e002990.
141）藤澤康弘，並川健二郎，石月翔一郎ほか：皮膚血管肉腫に対する ONO-4538（ニボルマブ）の第 II 相多施設共同非盲検非対照試験（AngioCheck 試験），第 40 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，2024.
142）江川裕美，涌田あすか，石川牧子，十一英子：Mohs' chemosurgery を施行した頭部血管肉腫の 1 例，臨皮，2009; 63: 415–418.
143）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，皮膚臨床，2012; 54: 648–649.
144）渡部真奈，羽尾貴子，遠藤嵩大，黒羽根系一，鎌田英明：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，臨皮，2018; 72: 1079–1083.
145）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.
146）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，臨皮，2009; 63: 121–124.
147）峯垣裕介，松村由美，是枝　哲，宮地良樹，十一英子：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，Aesthe Derm，2007; 17: 300–303.
148）山本有紀，西出武司，上出康二，古川福実：血管肉腫に対するフェノール塗布の組織学的変化，Aesthe Derm，2003; 13: 176–179.
149）Kitagawa M, Tanaka I, Takemura T, Matsubara O,

Kasuga T: 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.
150）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，日呼吸会誌，2008; 46: 85–91.
151）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，臨皮，2018; 72: 341–345.
152）栗山幸子，江河勇樹，鈴木陽子，冨田浩一，森木利昭，戸倉新樹：気胸を繰り返した頭部血管肉腫の 2 例，皮膚臨床，2018; 60: 404–408.
153）増澤真実子，桑原慎治，増澤幹男，斉藤典充，勝岡憲生，松岡晃弘：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.
154）Sinnamon AJ, Neuwirth MG, McMillan MT, et al: A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma, J Surg Oncol, 2016; 114: 557–563.
155）Oashi K, Namikawa K, Tsutsumida A, et al: Surgery with curative intent is associated with prolonged survival in patients with cutaneous angiosarcoma of the scalp and face -a retrospective study of 38 untreated cases in the Japanese population, Eur J Surg Oncol, 2018; 44: 823–829.
156）Yoder AK, Farooqi AS, Wernz C, et al: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcomas of the face and scalp: Reevaluating the role of surgery and radiation therapy, Head Neck, 2023; 45: 1943–1951.
157）Miki Y, Tada T, Kamo R, et al: Single institutional experience of the treatment of angiosarcoma of the face and scalp, Br J Radiol, 2013; 86: 20130439.
158）Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, Miyagawa T, Nakamura Y, Fujimoto M: Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: a multicentre, retrospective study, Br J Dermatol, 2014; 171: 1493–1500.
159）Seo T, Kitamura S, Yanagi T, Ujiie H: Efficacy of a combination of paclitaxel and radiation therapy against cutaneous angiosarcoma: A single-institution retrospective study of 21 cases, J Dermatol, 2022; 49: 383–386.
160）Irawati N, Moghadam A, Abdul-Razak M, et al: Outcomes after definitive treatment for head and neck angiosarcoma, ANZ J Surg, 2022; 92: 1407–1414.
161）Houpe JE, Seger EW, Neill BC, et al: Treatment of Angiosarcoma of the Head and Neck: A Systematic Review, Cutis, 2023; 111: 247–251.
162）Evans LK, Sutton S, Echanique K, et al: Cutaneous head and neck angiosarcoma: The 30-year UCLA experience, Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2023; 8: 1557–1563.
163）Yonekura S, Endo Y, Fujii H, Ishikawa M, Egawa G, Kabashima K: Clinical benefit of switching from paclitaxel to docetaxel or vice versa in cutaneous angiosarcoma patients resistant to first taxane chemotherapy, J Dermatol, 2023; 50: 1493–1496.
164）Fujimura T, Maekawa T, Kato H, et al: Treatment for taxane-resistant cutaneous angiosarcoma: A multicenter study of 50 Japanese cases, J Dermatol, 2023; 50: 912–916.
165）Fujimura T, Furudate S, Maekawa T, et al: Cutaneous angiosarcoma treated with taxane-based chemoradiotherapy: A multicenter study of 90 Japanese cases, Skin Health Dis, 2023; 3: e180.
166）Park C, Kim M, Kwak Y, et al: Real-World Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Patients with Advanced Angiosarcoma who Received Systemic Treatment, Cancer Res Treat, 2021; 53: 1195–1203.
167）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，臨皮，2016; 70: 447–449.
168）藤井弘子，谷岡未樹，藤澤章弘，松村由美，宮地良樹：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，日皮会誌，2013; 123: 1945–1953.
169）Lin CH, Liu M, Ma H, et al: Clinical Experience regarding Paclitaxel Treatment for Scalp Angiosarcomas: A preliminary Report, Ann Cancer Res Therap, 2007; 15: 61–64.
170）Thiebaud JA, Ravi V, Litwin S, et al: OER-073: A multicenter phase 2 study evaluating the role of pazopanib in angiosarcoma, Cancer, 2022; 128: 3516–3522.
171）Ogata D, Yanagisawa H, Suzuki K, Oashi K, Yamazaki N, Tsuchida T: Pazopanib treatment slows progression and stabilizes disease in patients with taxane-resistant cutaneous angiosarcoma, Med Oncol, 2016; 33: 116.
172）Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, et al: Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors, J Immunother Cancer, 2022; 10: e003091.
173）Rosenbaum E, Antonescu CR, Smith S, et al: Clinical, genomic, and transcriptomic correlates of response to immune checkpoint blockade-based therapy in a cohort of patients with angiosarcoma treated at a single center, J Immunother Cancer, 2022; 10: e004149.
174）Guram S, Covelli AM, O'Neill AC, et al: Multidisciplinary Intervention in Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast: Patterns of Recurrence and Response to Treatment, Ann Surg Oncol, 2022; 29: 522–532.
175）Gutkin PM, Ganjoo KN, Lohman M, et al: Angiosarcoma of the Breast: Management and Outcomes, Am J Clin Oncol, 2020; 43: 820–825.
176）Salminen SH, Wiklund T, Sampo MM, et al: Treatment and Prognosis of Radiation-Associated Breast Angiosarcoma in a Nationwide Population, Ann Surg Oncol, 2020; 27: 1002–1010.
177）Yin M, Wang W, Drabick JJ, Harold HA: Prognosis and treatment of non-metastatic primary and secondary breast angiosarcoma: a comparative study, BMC Cancer, 2017; 17: 295.
178）Li GZ, Fairweather M, Wang J, Orgill DP, Bertagnolli MM, Raut CP: Cutaneous Radiation-associated Breast

Angiosarcoma: Radicality of Surgery Impacts Survival, Ann Surg, 2017; 265: 814–820.
179）Ghareeb ER, Bhargava R, Vargo JA, Florea AV, Beriwal S: Primary and Radiation-induced Breast Angiosarcoma: Clinicopathologic Predictors of Outcomes and the Impact of Adjuvant Radiation Therapy, Am J Clin Oncol, 2016; 39: 463–467.
180）D'Angelo SP, Antonescu CR, Kuk D, et al: High-risk features in radiation-associated breast angiosarcomas, Br J Cancer, 2013; 109: 2340–2346.
181）Torres KE, Ravi V, Kin K, et al: Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer, Ann Surg Oncol, 2013; 20: 1267–1274.
182）Donovan EK, Corbett T, Vansantvoort J, Kak I, Popvic S, Heller B: Radical chest wall resection and hyperfractionated accelerated radiotherapy for radiation-associated angiosarcoma of the breast: A safe and effective treatment strategy, Breast J, 2018; 24: 245–252.
183）Smith TL, Morris CG, Mendenhall NP: Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation（HART）, Acta Oncol, 2014; 53: 235–241.
184）Linthorst M, van Geel AN, Baartman EA, et al: Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall, Strahlenther Onkol, 2013; 189: 387–393.
185）Scott MT, Portnow LH, Morris CG, et al: Radiation therapy for angiosarcoma: the 35-year University of Florida experience, Am J Clin Oncol, 2013; 36: 174–180.
186）Seinen JM, Styring E, Verstappen V, et al: Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection, Ann Surg Oncol, 2012; 19: 2700–2706.
187）Jallali N, James S, Searle A, Ghattaura A, Hayes A, Harris P: Surgical management of radiation-induced angiosarcoma after breast conservation therapy, Am J Surg, 2012; 203: 156–161.
188）Lindford A, Bohling T, Vaalavirta L, Tenhunen M, Jahkola T, Tukiainen E: Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma, J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011; 64: 1036–1042.
189）Marchal C, Weber B, de Lafontan B, et al: Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 44: 113–119.
190）Strobbe LJ, Peterse HL, van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJ: Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforseen sequela, Breast Cancer Res Treat, 1998; 47: 101–109.
191）Takehara Y, Matsuda N, Kobayashi D, et al: Radiation-induced angiosarcoma of the breast: individual participant meta-analysis of Japanese population, Breast Cancer, 2023; 30: 739–747.
192）Abdou Y, Elkhanany A, Attwood K, Ji W, Takabe K, Opyrchal M: Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis, Breast Cancer Res Treat, 2019; 178: 523–533.
193）Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MAA, et al: Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma（RAAS）after primary breast cancer: a systematic review, Eur J Cancer, 2014; 50: 1779–1788.
194）Lans TE, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM: Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable sSewart-Treves lymphangiosarcoma, Ann Surg Oncol, 2002; 9: 1004–1009.
195）Brady MS, Garfein CF, Petrek JA, Brennan MF: Post-treatment sarcoma in breast cancer patients, Ann Surg Oncol, 1994; 1: 66–72.
196）Stewart NJ, Pritchard DJ, Nascimento AG, Kang YK: Lymphangiosarcoma following mastectomy, Clin Orthop Relat Res, 1995; 135–141.
197）Martin MB, Kon ND, Kawamoto EH, Myers RT, Sterchi JM: Postmastectomy angiosarcoma, Am Surg, 1984; 50: 541–545.
198）Kim PJ, Mufti A, Sachdeva M, et al: Stewart-Treves syndrome and other cutaneous malignancies in the context of chronic lymphedema: a systematic review, Int J Dermatol, 2022; 61: 62–70.
199）Malhaire JP, Labat JP, Simon H, et al: One case of Stewart-Treves syndrome successfully treated at two years by chemotherapy and radiation therapy in a 73-year-old woman, Acta Oncol, 1997; 36: 442–443.
200）森戸啓統，泉　敦子，井本恭子ほか：下肢に生じた Stewart-Treves 症候群の 1 例，皮膚臨床，2009; 51: 1065–1068.
201）横山晶子，横山憲三，松元和代：当院における Stewart-Treves 症候群の 2 例，癌と化療，2010; 37: 229–231.
202）帖佐宣昭，黒岩亜由子，瀬戸山充，楠原和朗，盛口清香，丸塚浩助：放射線とドセタキセル併用にて治療した下腿の Angiosarcoma Associated with Lymphedema の 1 例，西日皮，2011; 73: 593–597.
203）竹島千夏，山崎　修，杉生真帆ほか：患肢全域に放射線治療を行った Stewart-Treves 症候群の 2 例，皮膚臨床，2013; 55: 106–109.
204）増田泰之，古岡慶子，谷川絢乃，小坂博志，長野　徹：Epithelioid angiosarcoma の組織像を呈した Stewart-Treves 症候群の 1 例，Skin Cancer，2018; 33: 154–157.
205）藤原千紗子，安田正人，土岐清香ほか：子宮体癌術後のリンパ浮腫に続発した下腹部血管肉腫の 1 例，皮膚臨床，2018; 60: 555–558.
206）Yamada M, Osada SI, Toyoshima A, Yamada K, Hasunuma N, Manabe M: Prevention of tumor progression in Stewart-Treves syndrome with a low dose of pazopanib, J Dermatol, 2019; 46: e263–e265.
207）Imura Y, Nagata S, Wakamatsu T, et al: A case of Stewart-Treves syndrome occurring in the abdominal wall successfully treated with eribulin: A case report, Mol Clin Oncol, 2020; 13: 49.

208）Yoshida S, Fujimura T, Ohuchi K, et al: IL-23 Expression in Stewart-Treves Syndrome: Two Case Reports and Immunohistochemical Investigation, Case Rep Oncol, 2020; 13: 462–467.
209）森ひとみ，鈴木利宏，森　智史ほか：乳癌に対する乳房部分切除術後の前腕に生じた Stewart-Treves 症候群の 1 例，臨皮，2021; 75: 895–899.
210）Katano A, Yamashita H: Remarkable response to radiation therapy with concurrent chemotherapy in Stewart-Treves syndrome, J Cancer Res Ther, 2022; 18: 840–842.
211）小高愛莉奈，長谷川巧，馬場夏希ほか：エリブリン単独療法が転移巣に奏効した下肢 Stewart-Treves 症候群の 1 例，皮膚臨床，2024; 66: 501–504.