

- ocrine function. *Endocr Rev* 21 : 313–345, 2000
- 9) Akita S, Webster J, Ren SG, et al : Human and murine pituitary expression of leukemia inhibitory factor. Novel intrapituitary regulation of adrenocorticotropin hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 95 : 1288–1298, 1995
 - 10) Akita S, Malkin J, Melmed S : Disrupted murine leukemia inhibitory factor (LIF) gene attenuates adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion. *Endocrinology* 137 : 3140–3143, 1996
 - 11) Akita S, Conn PM, Melmed S : Leukemia inhibitory factor (LIF) induces acute adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in fetal rhesus macaque primates ; A novel dynamic test of pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 4170–4178, 1996
 - 12) Akita S, Readhead C, Stefaneanu L, et al : Pituitary-directed leukemia inhibitory factor transgene forms Rathke's cleft cysts and impairs adult pituitary function. A model for human pituitary Rathke's cysts. *J Clin Invest* 99 : 2462–2469, 1997
 - 13) Patterson PH : Leukemia inhibitory factor, a cytokine at the interface between neurobiology and immunology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 7833–7835, 1994
 - 14) Murphy M, Dutton R, Koblar S, et al : Cytokines which signal through the LIF receptor and their actions in the nervous system. *Prog Neurobiol* 52 : 355–378, 1997
 - 15) Akita S, Ishihara H, Mohammad Abdur R, et al : Leukemia inhibitory factor (LIF) gene improves skin allograft survival in the mouse model. *Transplantation* 70 : 1026–1031, 2000
 - 16) Boyle K, Robb L : The role of SOCS 3 in modulating leukemia inhibitory factor signaling during murine placental development. *J Reprod Immunol* 77 : 1–6, 2008
 - 17) Naka T, Kishimoto T : Joint disease caused by defective gp130-mediated STAT signaling. *Arthritis Res* 4 : 154–156, 2002
 - 18) Gendron RL, Adams LC, Paradis H : Tubedown-1, a novel acetyltransferase associated with blood vessel development. *Dev Dyn* 218 : 300–315, 2000
 - 19) Akita S, Rashid MA, Ishihara H, et al : Cytokine-dependent gp130 receptor subunit regulates rat modified axial-pattern epigastric flap. *J Invest Surg* 15 : 137–151, 2002
 - 20) Vasse M, Pourtau J, Trochon V, et al : Oncostatin M induces angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 : 1835–1842, 1999
 - 21) Pufe T, Paulsen F, Petersen W, et al : The angiogenic peptide vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed in chronic sacral pressure ulcers. *J Pathol* 200 : 130–136, 2003
 - 22) Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, et al : Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. *J Surg Res* 96 : 173–182, 2001
 - 23) Akita S, Daian T, Ishihara H, et al : Leukemia inhibitory factor-transfected embryonic fibroblasts and vascular endothelial growth factor successfully improve the skin substitute wound healing by increasing angiogenesis and matrix production. *J Dermatol Sci* 36 : 11–23, 2004
 - 24) Murton SA, Tan ST, Prickett TC, et al : Hormone responses to stress in patients with major burns. *Br J Plast Surg* 51 : 388–392, 1998
 - 25) Villers D, Dao T, Nguyen JM, et al : Increased plasma levels of human interleukin for DA1. a cells/leukemia inhibitory factor in sepsis correlate with shock and poor prognosis. *J Infect Dis* 171 : 232–236, 1995
 - 26) Nolton WE, Goldstein D, Lindstrom M, et al : Effects of cytokines on the pituitary-adrenal axis in cancer patients. *J Interferon Res* 13 : 349–357, 1993
 - 27) Akita S, Akino K, Ren SG, et al : Elevated circulating leukemia inhibitory factor in patients with extensive burns. *J Burn Care Res* 27 : 221–225, 2006

ABSTRACT

Leukemia Inhibitory Factor, LIF ; Molecular Mechanisms and Application in Wound Treatment

*Sadanori Akita, MD**

Leukemia inhibitory factor (LIF) is a glycoprotein ubiquitously distributed and expressed in various cells and tissues. In the regulation of LIF signaling, the signal transducing component, gp130, regulates the subsequent signaling and LIF-related gene expression. I have extensively studied the human fetal pituitary-derived LIF expression and regulation and the gene-modulated animal models *in vivo* in Los Angeles, California. This included LIF action, expression and regulation in wound healing and treatment with a model of allogeneic

skin grafting, a gp130-regulated flap model, LIF cDNA-transduced fetal fibroblast models with an angiogenic growth factor, and systemic burn prognostic marker.

Investigating the LIF role in wound healing and treatment, there are numerous cells involved in various study models. LIF, not alone but with related ligand-factors such as oncostatin M, interleukin-11, cardiotrophin-1 and ciliary neurotrophic factor, shares its func-

tion in cells and tissues. Thus LIF demonstrates the redundancy of its action in the targeted cells. Further application of LIF may be applied clinically and may be beneficial for better wound treatment.

** Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
Nagasaki University, Graduate School of Biomedical
and Sciences, Nagasaki 852-8501*

ISSN 1349-645X
文献略称 PEPARS

PEPARS No. 33 別刷

ケロイド・肥厚性瘢痕の最新治療
2009年 9月 15日発行

株式会社 全日本病院出版会

ケロイド・肥厚性癬痕の評価・分類
—国際比較—

秋田 定伯*

Key Words : ケロイド(keloid), 肥厚性癬痕(hypertrophic scar), 評価(evaluation), 分類(classification), 国際比較(international comparison)

Abstract ケロイド・肥厚性癬痕の病因, 病態生理は多くの研究にも関わらず, 不明である. 現在の理解では, 結合組織を中心とする過剰線維の蓄積と考えられているが, ケロイド・肥厚性癬痕の両者を区別する分子, 遺伝情報は確立しておらず, そのため文献記載事項も, その根拠が一定でない. 評価, 分類は治療に向けて重要であるが, 研究者, 国, 人種毎の明確なコンセンサスが得られていない.

1800年代から既に“ケロイド”に関する論文記述は認められ, 近年益々論文数も増加しているが, 今後のメタ解析を進める上でも, “ケロイド”, “肥厚性癬痕”の分類を簡便で, 再現性の高い項目により評価する必要があると考えられる. “ケロイド”, “肥厚性癬痕”はすべての医療専門分野に関わる問題であるが, 特に形成外科分野では, 関連論文も最も多く引用されていることもあり, 積極的な取り組みが期待される.

はじめに

ケロイド・肥厚性癬痕は外表面手術を診療対象とする形成外科医にとって常につきまとう問題であり, それ自体が治療対象である. 胎児では外部からの損傷に反応して“再生”するものの, 生後新生児期以降では“癬痕”は必須であり, 整容的な問題のみならず, 広範囲に及ぶ場合や関節などの運動器などへの制限が加わることがある. 過剰“癬痕”は皮膚以外でも, 肺線維症, 肝硬変, 重度の糸球体腎炎, 全身性強皮症などがあるが, “癬痕”を終了させ, 創傷治癒を正常化する分子機転は, 未だに不明のままである. よって病態機序不明のままケロイド・肥厚性癬痕の臨床での治療は“対症療法”にすぎず, 多くの治療方法が提唱されているものの, 多くは経験症例に基づくものであり, 事例報告が多い. エビデンスがないままにどのようにしてケロイド・肥厚性癬痕などの過剰癬痕を

治療するかは更に議論が必要であるが, まず創傷治癒を初期から可能な限り十分な注意を払い, 癬痕を最小化する努力をすべきである. まずは擦過創などの比較的浅い創では軟膏または半閉鎖療法を用いて早期に上皮化することである. しかし創傷治癒が10~14日で起こらない場合, 肥厚性癬痕の発生頻度は劇的に上昇する¹⁾. 可動部位や組織欠損が大きい場合, 肥厚性癬痕や創の拡大の可能性は高い. 適切な“固定”と非吸収性真皮縫合は常に考慮すべきである. 開放創に対して外科縫合の際には“緊張”を常に頭に入れておく必要がある. ポリプロピレンにて皮下縫合を用いた場合, 6か月有効である. 吸収性縫合糸は1か月以内に抗張力を失い, 癬痕拡大や肥厚性癬痕防止のための固定力を失う. 皮膚癬痕に重要な臨床検討では, エビデンス価値は少ないものの, 専門家間で議論を重ねた推奨内容が提唱されている. 裂傷, 外科切開創後の肥厚性癬痕の防止と最適な癬痕形成に半透過性のテープと軟膏を1~4週間使用することを, エビデンスとするには乏しいが, 臨床経験から有用としている. その基盤となる機序は

* Sadanori AKITA, 〒852-8501 長崎市坂本1-7-1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科形成外科, 講師

乏しくエビデンスは付随的である。開放創面の上皮化はアポトーシスを誘導し、炎症を消滅させる。

上層にケラチノサイト、下層に線維芽細胞を播種した共培養 in vitro 試験において、ケラチノサイト存在下で線維芽細胞由来のコラーゲン合成は低下する²⁾。更に臨床の半透過膜テープ固定状態に近づけたケラチノサイトの“保湿”によってケラチノサイトから線維芽細胞への共培養によりサイトカイン影響が変化する。瘢痕初期から紅斑・瘢痕隆起などの兆候を示す場合は肥厚性瘢痕を形成しやすい。また患者年齢が40歳以下である場合、以前に肥厚性瘢痕の既往がある場合、人種的な問題などがある場合、前向き無作為試験でシリコンジェルシートが瘢痕を平坦化し柔軟化させるとしている¹⁾。機序は不明のままであるが半透過性の効果であると推定されている。シリコンジェルシート製品が市場に出回っているが、臨床比較試験は実施されていない。シリコンジェルシートが無効な瘢痕では、非水溶性のステロイド(トリアムシノロン)が有効であると、前向き試験による報告がある¹⁾。

一方、局所ステロイド塗布が有効であるとのエビデンスはない。これは表面からの浸透性が低く、真皮深層までステロイドの効果が到達しないためと考えられる。

肥厚性瘢痕に関しては一部有効であるがそれ以上重要なことは、組織同士の密着や抗張力を保つように十分注意を払う必要がある。

瘢痕に対するレーザー治療は多くの注目を集める場所であるが、ほとんどは波長が異なり治療計画も異なっており、結局事例報告しか見あたらない¹⁾。前向き無作為臨床試験がなく、レーザー治療が長期的にみて正常創傷治療、瘢痕消滅過程に効果的かどうかは不明である。

熱傷瘢痕では上皮化遅延と共に開放創から肥厚性瘢痕がみられる。治療方法として、前向き無作為検討は存在しないものの、シリコンジェルシートやステロイドの使用よりも簡便である弾性圧迫包帯が30年来広く受け入れられている³⁾。

瘢痕に対する近い将来有望な治療方法はいくつもあるが、製薬企業も新規の治療ターゲットを探索しているところである。実験レベルではトランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β)ファミリーの関与が報告されており、その作用を調整する方法が検討され⁴⁾、一方局所でのコラーゲン合成の干渉薬の開発が進められており少なくとも動物実験では効果的である。

ケロイドは皮膚瘢痕における最も極端な例として治療も困難である。多くの論文ではケロイドの定義が曖昧であり肥厚性瘢痕とは進展程度や境界の区切りの有無で区別しているのみである。多くのケロイドはシリコンジェルシートやステロイドに無反応であり、放射線療法が有効と考えられるものの、副作用を危惧して全く使用しない考え方もある。局所のブレオマイシンや5-FUを用いた方法も報告されている¹⁾。

肥厚性瘢痕とケロイドの区別

肥厚性瘢痕とケロイドは異常創傷反応であり、外傷、炎症、外科手術、熱傷などに対する結合織の反応である⁵⁾。その鑑別は難航することもあり、肥厚性瘢痕は典型的には隆起し紅赤色で搔痒感はあるが、元々の創を越えて拡大することがないとされており、一方ケロイドは正常周囲組織へ侵入し滅多に消滅することはない。肥厚性瘢痕は経時的に消失するものの、ケロイドは時間と共に悪化し休止・消滅は認めない⁵⁾。

これらの臨床経過とは別に組織学的には肥厚性瘢痕とケロイドの違いに多少特徴がある。

正常皮膚は表皮に平行に走行するコラーゲン束を有するが肥厚性瘢痕では主にⅢ型コラーゲン束が平坦で、表皮に平行に配列しながらも波状に線維が配列する⁶⁾。さらに結節状の α -SMA発現の筋線維芽細胞、小血管、細かなコラーゲン線維が肥厚性瘢痕の特徴である。一方ケロイドではコラーゲン束は明らかには存在せず、Ⅰ型コラーゲンとⅢ型コラーゲン線維が無秩序にゆるく結合しており、表皮には必ずしも平行に配列していない。線

維芽細胞産生の TGF- β や血小板由来増殖因子 (PDGF) は肥厚性癬痕でもケロイドでも創傷治癒情報伝達の継続と適切な制御機構の破綻を認める⁷⁾.

一方、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) は急性・慢性の創傷治癒を促進し質感の改善を認め、肥厚性癬痕の抑止に貢献すると考えられている⁷⁾⁸⁾.

肥厚性癬痕とケロイドの病態生理

ケロイドにおいてコラーゲン合成は正常の皮膚と比較して 20 倍、肥厚性癬痕と比較して 3 倍となっており、更に I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの比が高値をとることがわかっている。ケロイドでは I 型コラーゲン合成の抑制が十分でなく、コラーゲンの過剰産生がケロイドにおける線維芽細胞の増殖能を亢進すると推測している。ケロイドでは、コラーゲン合成が上昇し線維芽細胞の増殖が増勢していること以外にケロイド由来線維芽細胞においてフィブロネクチンの生合成能が正常癬痕、正常皮膚由来線維芽細胞と比較して 4 倍上昇していることがわかっている。

各種細胞増殖因子の影響も研究されており、TGF- β は肥厚性癬痕とケロイド形成に総合的に関与すると考えられている。創傷治癒に関与する細胞の多くは TGF- β を不活性型で発現しており、創傷部位へ線維芽細胞を走化遊走させる。さらに細胞増殖因子は線維芽細胞増殖とコラーゲン産生に極めて重要な役割を持っている。通常では創傷の修復が終了した時点で TGF- β 活性は消失するが、ケロイドでは TGF- β は過剰産生され、正常にみられるオートクリン制御でうまく制御されていない。同時にケロイド線維芽細胞は非常に多くの細胞増殖因子受容体を有し、TGF- β 、PDGF などの細胞増殖因子によく反応する。細胞外マトリクス代謝亢進物質(たとえば MMP など)の合成が少ないこともケロイドにおける癬痕消滅がみられない原因と推測される。

アポトーシス機序の障害が肥厚性癬痕とケロイドの病態で指摘されており、ケロイド線維芽細胞

と比較して正常線維芽細胞では優位なアポトーシスを認めている⁹⁾¹⁰⁾.

病 因

ケロイドの発生に重要な役割は遺伝的素因とどのようにして皮膚障害となったかである。皮膚と創における過度の“緊張”は肥厚性癬痕とケロイドに関与する。関節に直交する創は持続的な緊張のため肥厚性癬痕になりがちである。ケロイドはどの年代にも起こりうるが思春期と直後により好発する。若年層ではより外傷を受けやすく皮膚が弾力性に富むからだとも考えられている。メラニン色素の多い人種では、15 倍ケロイドの発生が多いことは、遺伝的影響を推定させる¹⁰⁾。ケロイドは一般的に同一身体中でもメラノサイトの多い部位に発生しやすく、足底や手掌では稀である。ケロイド遺伝形式は常染色体優性であり臨床遺伝学的には不完全浸透で多様性を示すことが、アフリカ系アメリカ人を中心とした 341 名の解析のうち 96 名のケロイド症状の患者群から明らかになった¹¹⁾。

“ケロイド”、“肥厚性癬痕”、“ケロイドと肥厚性癬痕”での SCOPUS サーチ

エルゼビア社提供の学術情報探索ナビゲーションツール SCOPUS を用いて、2008 年までの年代ごとの“ケロイド”、“肥厚性癬痕”、“ケロイドと肥厚性癬痕”を表題、抄録、キーワード内でサーチし年代毎の変遷とこれらを使用している引用文献(会議録を除く)の種類、書籍・雑誌名を検索した。

1. “ケロイド”の SCOPUS サーチ

“ケロイド”で引用される文献は 1885 年から記載され始め、2008 年までに 3,748 回引用されており、うち原著論文は 2,543、総説は 515、レターは 205 であった。最も引用掲載した雑誌は Plastic and Reconstructive Surgery で 162 回、次いで Journal of the American Academy of Dermatology で 71 回、British Journal of Dermatology の 64 回と続く。1964 年までと 1965~2004 年までは 10 年毎、2005~2008 年までの年平均分布では経年的

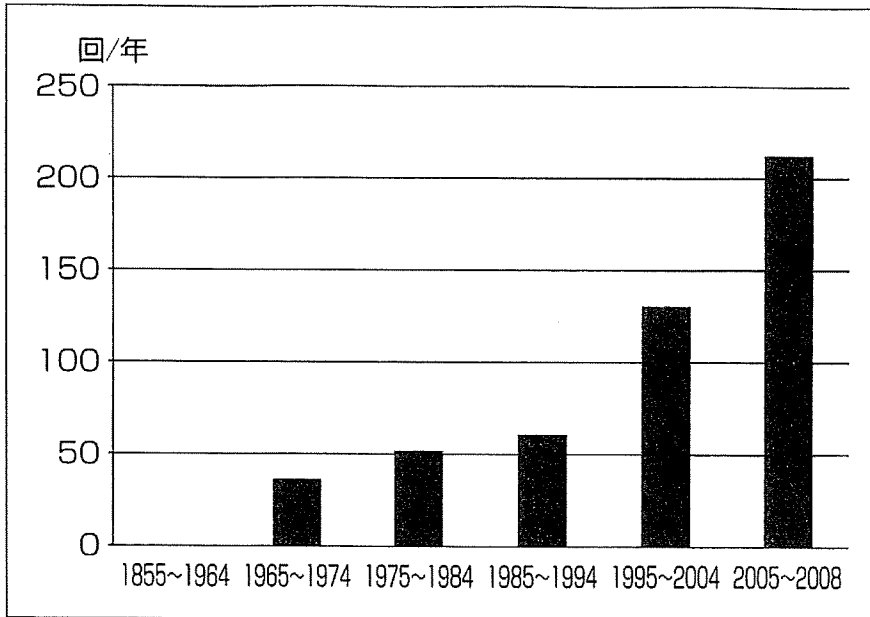


図 1.
SCOPUS サーチによる“ケロイド”の引用の変遷
1855~1964 年までの 110 年間と 2005~2008 年までの 4 年間以外では 10 年間単位で年平均あたりの引用頻度を求めると、0.45, 36.4, 52.1, 60.9, 130.6, 212.5 回/年と 1995 年から飛躍的に引用上昇している。

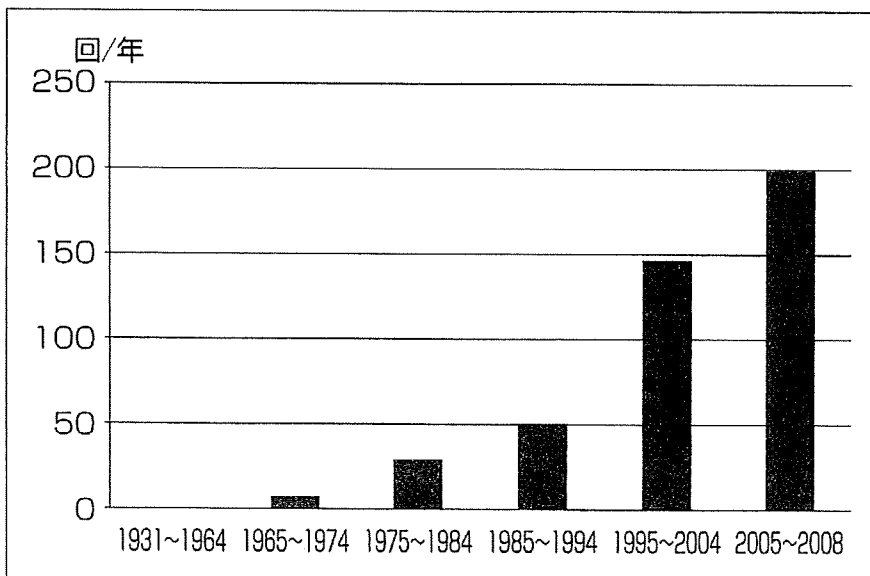


図 2.
SCOPUS サーチによる“肥厚性瘢痕”の引用の変遷
1931~1964 年までの 34 年間と 2005~2008 年までの 4 年間以外では 10 年間単位で年平均あたりの引用頻度を求めると、0.38, 7.5, 29.4, 50.5, 146.4, 199.4 回/年とほぼ均等に上昇している。

に引用論文数は増加しており、比較的初期の 1965 年代から引用を認め、特に 1995 年以降飛躍的増加となっている(図 1)。

2. “肥厚性瘢痕”の SCOPUS サーチ

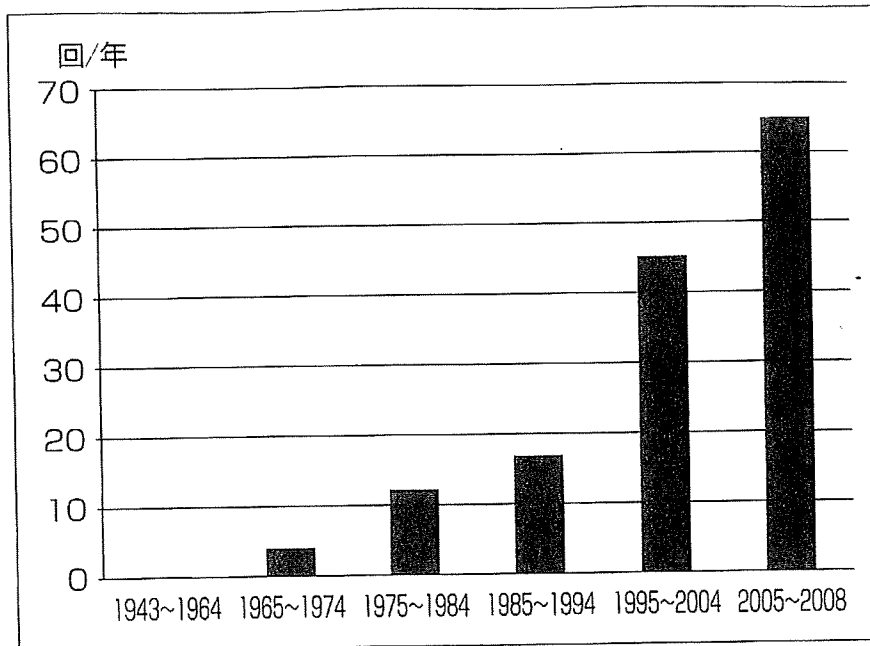
“肥厚性瘢痕”で引用される文献は 1931 年から記載され始め、2008 年までに 3,198 引用されており、うち原著論文は 2,290、総説は 426、レターは 129 であった。最も引用掲載した雑誌は Plastic and Reconstructive Surgery で 203 回、次いで Burns で 132 回、Chinese Journal of Clinical Rehabilitation の 97 回と続く。1964 年までと 1965~2004 年までは 10 年毎、2005~2008 年までの年平均分布では、経年的に引用論文数は順調に増加しており、1985~1994 年と比較して、1995 年

以降は 3 倍以上の増加を認める(図 2)。

3. “ケロイド” AND “肥厚性瘢痕”の SCOPUS サーチ

“ケロイド” AND “肥厚性瘢痕”で引用される文献は 1943 年から記載され始め、2008 年までに 1,059 引用されており、うち原著論文は 654、総説は 220、レターは 36 であった。最も引用掲載した雑誌は Plastic and Reconstructive Surgery で 57 回、次いで Dermatologic Surgery で 33 回、Annals of Plastic Surgery の 24 回と続く。1964 年までと 1965~2004 年までは 10 年毎、2005~2008 年までの年平均分布では経年的に引用論文数は順調に増加しており、1995 年以降非常に増加している(図 3)。

図 3.
SCOPUS サーチによる“ケロイド”
AND “肥厚性瘢痕”の引用の変遷
1943~1964年までの22年間と2005~
2008年までの4年間以外では10年間
単位で年平均あたりの引用頻度を求め
ると、0.23, 4, 12.2, 16.9, 45.2, 65
回/年と1995年から飛躍的に引用上昇
している。



“ケロイド”，“肥厚性瘢痕”の評価と 分類における問題点

ケロイド，肥厚性瘢痕ともに，明らかに定義付けて明確に鑑別できる方法は目下のところ見あたらない。多くの場合，臨床症状の列記，組織学的傾向の羅列にとどまっており，明らかな定義のないまま，網羅解析や分子生物学的手法を用いた検討がなされている。特にケロイドに関して，欧米では治療両者を一括した捉え方も積極的に取り入れられている一方，我が国では臨床像のエンドポイントが両者では明らかに異なるとして，極めて臨床的に定義し分類するもの¹²⁾もあり様々であるが，欧米では一般的に scar management の一環として，捉えることが多い¹⁾。実際上は治療経過中にも診断に難渋することが少なくなく，予測不可能例，予想外の症例も存在する。

定義の異なる文献上の報告を比較検討することは¹³⁾，あまり有意義なことではなく，人種差，地域差などを十分考慮した一定の基準で，かつ一般の臨床家が忙しい外来で使用することの可能な診断指針を議論・合意の基に作成し，その“指針”に従って定義された治療評価でない限り正しい治療効果の評価は得られないと考えられる。

また文献記載の“ケロイド”，“肥厚性瘢痕”もこの基準なしには質の高いメタ解析への展開は不

可能である。その意味において専門家間での新たな提言が待ち望まれる。

参考文献

- 1) Mustoe, T. A., Cooter, R. D., Gold, M. H., et al. : International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* **110** : 560-571, 2002.
Summary ケロイド，肥厚性瘢痕の区別に捕われず，“瘢痕”の取り扱い方を当時の現状に照らし合わせ専門家間で検討し推薦書として提言されたものであり，現在でも“瘢痕”の中心的文献である。
- 2) Brown, D. L., Kao, W. W., Greenhalgh, D. G. : Apoptosis down-regulates inflammation under the advancing epithelial wound edge : delayed patterns in diabetes and improvement with topical growth factors. *Surgery.* **121** : 327-380, 1997.
Summary 糖尿病マウスモデルを用いた，周辺からの上皮化による過剰肉芽増勢，炎症の持続の消滅をアポトーシス・トースのメカニズムと共に解明しており，極めて重要な論文。
- 3) Chang, P., Laubenthal, K. N., Lewis, R. W. 2nd, et al. : Prospective, randomized study of the efficacy of pressure garment therapy in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* **16** : 473-475, 1995.
Summary 熱傷患者の瘢痕改善について前向き無作為試験を検討したものであり，創傷治癒後初

期からの圧迫の重要性を強調している。

- 4) Blobe, G. C., Schiemann, W. P., Lodish, H. F. : Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* **342** : 1350-1358, 2000.
Summary TGF- β の全身疾病における役割と関与を体系的に論じている。
- 5) English, R. S., Shenefelt, P. D. : Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* **25** : 631-638, 1999.
Summary ケロイドと肥厚性癬痕の“再発性”, 難治性を論じており, 様々な手法を用いて予防・管理をしても決め手がないことをこの時点から論じている. 経過観察を最低2年以上すべきであると提言。
- 6) Ehrlich, H. P., Desmouliere, A., Diegelmann, R. F., et al. : Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scars. *Am J Pathol.* **145** : 105-113, 1994.
Summary ケロイドと肥厚性癬痕の組織学的, 免疫組織学的, 電顕的検討において, 肥厚性癬痕の組織にのみ, α -SMA陽性筋線維芽細胞を“結節”内に認めるとし, 肥厚性癬痕の癬痕拘縮の原因とも推察した. 電顕でもケロイドと肥厚性癬痕は形態学上異なっているとした。
- 7) Atiyeh, B. S. : Nonsurgical management of hypertrophic scars : evidence-based therapies, standard practices and emerging therapies. *Aesthetic Plast Surg.* **31** : 468-498, 2007.
Summary 肥厚性癬痕に対する非手術管理を形成外科医が総説しており, 引用論文はエビデンスに基づき標準的治療方法, 先端治療を論じている。
- 8) Akita, S., Akino, K., Imaizumi, T., et al. : The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. *J Burn Care Res.* **27** : 333-338, 2006.
Summary 小児熱傷患者を前向きに無作為検討し, II度熱傷初期からbFGF製剤を用いた結果, 肥厚性癬痕が少なく, 癬痕の質が改善するとした。
- 9) Wolfram, D., Tzankov, A., Pulzl, P., et al. : Hypertrophic scar and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* **35** : 171-181, 2009.
Summary 肥厚性癬痕とケロイドの病態生理, 危険因子, 治療管理について論じているが, 両者の決定的な相違は明言していない。
- 10) Niessen, F. B., Spauwen, P. H., Schalkwijk, J., et al. : On the nature of hypertrophic scars and keloids : a review. *Plast Reconstr Surg.* **104** : 1435-1458, 1999.
Summary 肥厚性癬痕とケロイドの臨床経過の違い, 治療法などについて病因, 病態生理, 肉芽形成, 再構築形成, 治療方法について概説している. また肥厚性癬痕とケロイドの差異をつけることの重要性を記述している。
- 11) Marneros, A. G., Norris, J. E., Olsen, B. R., et al. : Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol.* **137** : 1429-1434, 2001.
Summary 341名の内96名にケロイドを呈した家族例を集積しケロイドの遺伝形式と多様性を論じている。
- 12) 大浦武彦, 杉原平樹, 吉田哲憲 : ケロイドと肥厚性癬痕の定義ならびに分類. *形成外科.* **36** : 265-274, 1993.
Summary 日本におけるケロイドと肥厚性癬痕の記述で最も体系的なもの. ただし“定義”は臨床症状にとどまっている。
- 13) Durani, P., Bayat, A. : Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **61** : 4-17, 2008.
Summary ケロイド治療のエビデンスレベルを文献から検討したものであるが, 肥厚性癬痕とケロイドの明確な区別がないままの論文引用比較である。

静脈奇形の硬化療法

—硬化剤の選択について—

秋田定伯

静脈奇形の硬化療法

—硬化剤の選択について—

秋田定伯*

Key words : 流量 硬化剤 エコーガイド下硬化療法

はじめに

静脈奇形 (venous malformation, 以下 VM) の診断としては, ①皮膚温が高くない, ②皮膚色が暗紫色または青色, ③局所の拍動・雑音がない, などにより動静脈奇形との鑑別が可能である。また, MRI において T2 強調像で高信号となることが多く, ガドリニウム (Gd) 造影では T1 強調像で造影される。流量が遅く長期間経過した場合には静脈石 (phleboliths) が形成されることも多く, その場合低信号で描出される¹⁾。

本稿では, VM に対する硬化剤の選択を中心に論述する。

I 硬化剤

日本で簡単に入手可能な無水エタノールおよびオレイン酸モノエタノールアミン (monoethanolamine oleate : EO) が麻酔下に用いられる。

一方, 手技中に疼痛を伴うことが少ないため, 外来または病棟における追加硬化療法としても使用することが可能なポリドカノール (polidocanol : PD) による, 直接穿刺硬化療法の治療経験を比較し, おのおのの特徴と問

題点を示す (表)。

1. 無水エタノール

無水エタノールは効果発現までの時間が非常に短かく, 血管内に入ると血管内皮の損傷を引き起こし, 血液蛋白の変性と血栓形成および瘢痕形成により血管閉塞を来す。界面活性剤である EO や PD と異なり, 細胞障害作用に特徴がある。静脈優位血管奇形に対する無水エタノールの奏効例は, 小児において 60%, 成人例では 92% に及ぶとされる^{2,3)}。

随伴する合併症は治療患者のうち 27% との報告があり⁴⁾, その程度はまちまちである。水疱形成, 皮膚壊死, 一過性疼痛, 筋の拘縮, 神経周囲の腫脹・圧迫による知覚および運動神経障害, 蜂窩織炎, 深部静脈血栓, 肺塞栓, 心血管障害, 全身的アルコール中毒などが挙げられている⁵⁾。佐々木⁶⁾ はこれら全身への影響を考慮して, 投与量は 0.5 ml/kg を目安とし, 最大量を 1.0 ml/kg としている。

手技に熟練を要するものの, 無水エタノールは病巣の流量が早い場合や流出路内腔拡張程度が大きな場合でも治療効果が期待される⁶⁾。

2. EO

EO は不飽和脂肪酸塩であり, 陰イオン型の界面活性剤として優れた血栓形成効果を有する。食道, 胃静脈瘤の治療に用いられてい

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科形成外科

表 硬化剤による比較

硬化剤	特徴	問題点
無水アルコール (EtOH)	強力な細胞・内皮損傷 反応性が高い 安価 入手しやすい	手技中に疼痛を来たす 合併症が比較的高い 深部血管に穿通する可能性がある
オレイン酸モノエタノールアミン (EO)	界面活性剤 非イオン性造影剤で希釈 血栓形成能が強い 血管壁に対する化学反応 中毒症状は少ない	溶血により急性腎不全を来たす 内皮への作用が弱い
ポリドカノール (PD)	界面活性剤 内皮に対する過剰水分負荷 除痛効果	硬化作用が弱い 心停止を引き起こすことがある

るが、血液よりも比重が重い¹⁾ため、注入後、
 内腔に沈殿する傾向がある。静脈瘤への注入
 では血管壁への化学反応を引き起こし、²⁾フィ
 ブリン・血小板・赤血球の沈殿・集積が生じ、
 血栓形成が見られる。EO そのものは数分間
 しか留まらないものの、静脈瘤は萎縮してい
 く³⁾。

硬化剤が病巣内腔壁を越えてしまうと溶血
 し、ヘモグロビン尿を生じる。したがって、
 術中および術後の導尿による尿モニタリン
 グは重要であり、肉眼的血尿を生じた場合
 にはハプトグロビン (2,000~4,000 U/時) 投与
 により急性糸球体壊死などの腎障害を予防
 し、クレアチンクリアランスの極端な減少を
 予防することが必要である。

3. PD

PD は非イオン性界面活性剤であり、EO
 同様に洗浄性硬化剤である。局所麻酔剤と
 して開発されており、経静脈性の投与で硬化
 作用を来たす場合があったことから硬化剤
 として使用されるに至った。作用機序とし
 て、血管・血管病変内への投与で、内皮細
 胞を傷害し、管内・病巣内に血栓を形成す
 る。EO と同様に溶血と組織障害を引き
 起こし、経時的に組織を線維化させる。

静脈瘤治療では血管内注入よりも、血管外

注入による組織線維化が強いとされる。硬化
 作用そのものは無水エタノール、EO と比較
 して弱いとされているが、病巣内に充満・停
 滯可能であれば効果が期待される。開発の歴
 史から明らかのように、除痛効果を有して
 おり、疼痛の強い病巣で使用されることも
 多い。

なお、重篤な副作用として、5 歳児の下肢
 VM への 1% PD 4 ml が一過性の心停止を引
 き起こした報告⁴⁾があり、局所麻酔剤使用
 時には十分な注意が必要と考えられている。

II 実際上の準備と手技

1. 無水エタノール (エコーガイド下硬化療法)

1) 準備するもの

無水エタノール製剤、22 G、23 G のカテ
 ラン針、生理的食塩水、ヤスリ、小児用輸液
 延長チューブ、三方活栓、5~10 ml の注射器、
 カラー (パワー) ドップラーモード、M モ
 ード、B モードを有するエコー。

2) 手技

VM の治療においては、非常に限局した比
 較的表在性の小病変以外では、エコーガイ
 ド下硬化療法が第 1 選択になる。エコーガイ
 ド下硬化療法の場合、奇形病巣部の広がり
 と周囲組織との関連を術前に、MRI 撮影で
 確認

する。小児や一部造影剤に対するアレルギー反応、ショックの既往のあるものを除き Gd 造影 MRI が、病巣の流入・流出状態の把握、病巣からの流出量の推定に有用である。

術前のエコー画像は手術と同じ体位で検査記録し、①病変の範囲、②病巣の最深部の深さ、③周囲血管との位置関係などをカラー（パワー）ドップラーモードで確認するとともに流量を設定閾値により推定する。

術中は、MRI の画像とともに、病巣の範囲と性状、周囲組織との関係をエコーで探索する。注入用針はあらかじめヤスリで不整形化し、エコー下で描出しやすいようにする。流出路が大きい場合、部分的な高流量が予想される場合、固有動脈や大静脈の周囲で注入硬化剤の早期の排出が予想される場合には生理的食塩水をエコーガイド下にごく少量注入し、流入後の方向と速度の情報を得る。

硬化剤は 0.1~0.2 ml/回注入する。硬化直後から断片化した硬化像や凝血塊が高輝度としてエコー下で観察される。常に病変の深部から浅層へ硬化させていき、硬化剤注入直前にカラー（パワー）ドップラーモードで流入・流出路を確認し、次いで B モードへ変更し、硬化剤を注入する。硬化剤の注入は低輝度病変周囲から始めていき、最後に嚢包状病変内に注入する。注入部位の硬さ、皮膚面の色調、温度を見ながら、断続的にこの操作を繰り返す。病巣が大きな場合は 1 回の断続的な注入ですべてを硬化させるのではなく、いったん次の隣接する病変または遠隔病変に移動して、別部位を硬化させた後、もう一度戻って硬化剤を追加する程度に留める。特に、菲薄化した皮膚、浅層部の硬化の場合には皮膚壊死に十分注意する必要がある。

2. EO

1) 準備するもの

EO 製剤、非イオン性造影剤 10 ml の EO のヴァイアル、X 線透視システム

年, 年, ml, g, 秒

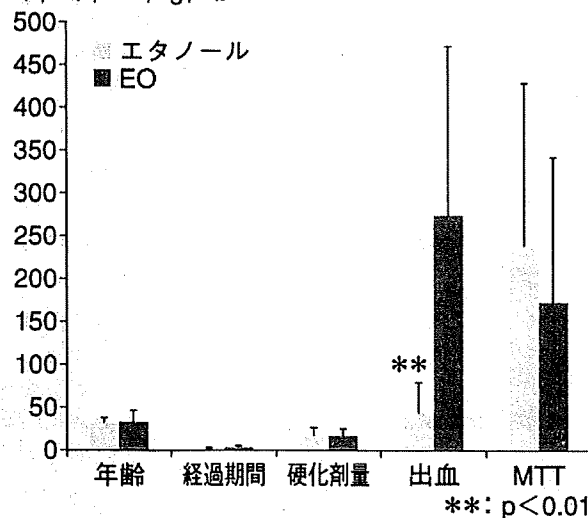


図1 エタノール法、EO 法の外科手術併用時の比較

2) 手技

本法は病巣内に EO 製剤を造影剤とともに注入する方法であり、通常 10% EO に非イオン性造影剤を等量混合し用いる。混合を急速に行うと発泡し均一にならないため、緩徐に混和する。術中に細かな対応がしにくいいため、術前に病巣および周囲の平均的な流量を $^{99m}\text{Tc-Sn}$ (テクネチウム-99 m スズコロイド) 直接穿刺を用いた術前の平均駆出率 (mean transient time: MTT) の計測や血管造影などにより推定しておく必要がある⁹⁾¹⁰⁾。

可能であれば血管造影を行っておくことが望ましい。

本法は低流量の静脈優位奇形であれば高い治療効果が期待される。通常 18~22 G の翼状針を用いて X 線透視下を実施する。直径 ≤ 30 mm の場合には 1 回で終了するものもあるが、多くは複数回必要である。ほとんど流量がない場合、造影剤で希釈した 5% EO を緩徐に注入する。硬化剤の過剰投与が、流出血管への過剰負荷となり全身性の溶血の原因となるため、十分な注意が必要である。中等流量以上では流量制御目的で流入・流出血管内にバルーンを用いた一時的血管閉塞、四肢におけるターニケット止血や、血管内へのコイル、アクリル樹脂 (ブチルシアノアクリ



- (a) 術前所見
左口角の下垂と頬部，上口唇の傍流を認め，表面が不整である。左：正面像，右：側面像
- (b) 術前の MRI 所見 (T2 強調像)
頬部の膨隆 (→) と静脈石 (⇔) を認め，咬筋，側頭筋，頬粘膜など広範囲に及ぶ。
- (f) 術後 1 年 6 カ月の状態
口唇の下垂は改善し，頬部の不整も消失している。左側臥位での病巣の増悪も著しく改善している。左：正面像，右：側面像
- (g) 術後 1 年 6 カ月の MRI 所見 (T2 強調像)
頬部の膨隆は改善し，静脈石の切除と病巣の著明な縮小を認める。

図 2 症例 1：34 歳，女性

左頬部，上口唇の広範囲静脈優位血管奇形に対して 15 歳時に他病院で拡大切除術を受けている。

レート，NBCA) などによる永久閉塞方法を用いることもある。

病巣内面と硬化剤の反応時間が重要であり，注入を緩徐にすることと周囲からの病巣への血流を制御することにより，一定の結果が得られる。固定性がやや弱いためか，当初流量減少，病巣の縮小が見られた症例であっても再発率が高いとも報告されている。

3. PD

1) 準備するもの

PD 製剤，22 G，23 G の翼状針，小児用輸液延長チューブ，三方活栓，5～10 ml の注射器

2) 手 技

外来での治療が可能であり，また病棟で全身麻酔下硬化療法後の追加硬化療法としても使用可能である。直接穿刺し，逆流を確認しつつ使用する方法から，1：3 または 1：4 に



(c) 術前のセファログラム像(正面)
左頬部の静脈石と頬部, 上
口唇部の膨隆を認める。
(e) 術後1年のセファログラム
像(正面)
大きな静脈石は切除され, 頬
部の膨隆も改善している。頬骨,
下顎骨にTACIT Threaded An-
chorを認める。

(d) 無水エタノールを用いたエコーガイド下硬化療法と TACIT Thread anchors を用いた牽引療法時の状態
⇒: 主な硬化部位

図2 症例1

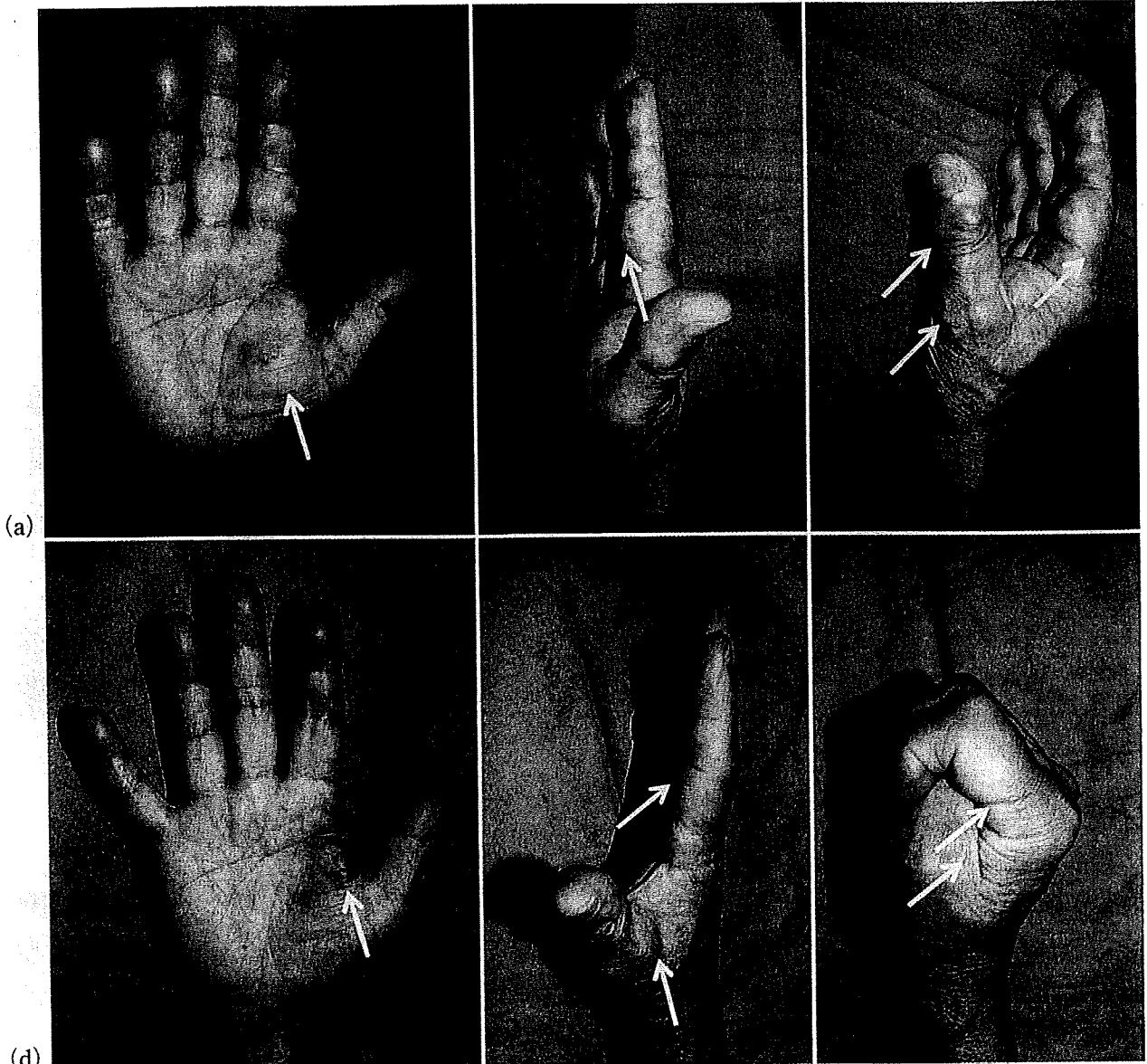
空気と混合気化し, microfoam sclerotherapy としてエコーガイド下に使用する方法¹¹⁾までさまざまな方法がある。

III 硬化剤の選択

エタノールを用いた方法ではエコーガイド下に行く必要が多く, 習熟に時間を必要とする場合があるものの, 硬化状態が術中に確認できやすいことや, vital organ などの近傍でも安全に硬化することが可能である。また, 価格も最も安価である。

EO での硬化はエタノールと比較して副作用としての深部血管層への穿通効果は認めにくいものの, 四肢や体幹など血管系と神経系の近接した高流量の動静脈奇形における使用報告例もある¹²⁾。

PD は無水エタノールのような細胞脱水固定作用は弱く, EO のような細胞膜障害を惹起するがその作用も弱いため, 急速な蛋白凝固作用, 血管内血栓形成作用は期待しにくい。施術後の副作用は重篤な心停止以外には少ないため, 皮膚・粘膜に近い浅層病変, 明らかな神経隣接部位, 比較的小さな病巣に適応が



(a) 術前所見

右母指球部，右母指基節橈側部，右母指末節橈側部，右示指基節部から中節部に多発性の静脈優位性血管奇形を認める (⇒)。造影 MRI，カラー（パワー）ドップラーエコーで確認している。

(d) 硬化療法後 1 年の状態

エコーガイド下は無水エタノール 4.6 ml (0.2 ml/回，23 回) を用いて硬化した。右母指球部，右母指基節橈側部，右母指末節橈側部，右示指基節部から中節部の病巣は硬化され，グリップング時でも増悪を認めない。

図 3 症例 2：71 歳，女性

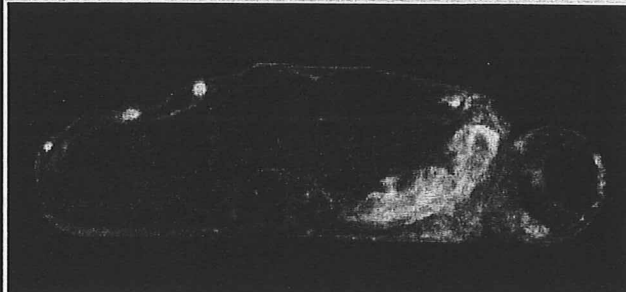
あると考えられる。

また当科において，1 年以上経過観察可能であった外科手術と併用した 16 例の VM に対するエコーガイド下無水エタノール硬化療法（エタノール法）と EO を用いた硬化療法（EO 法）を比較した年齢，硬化療法後の経過期間，硬化剤の使用量，出血量，平均駆出率（mean transient time：MTT）について検

討したところ，エタノール法，EO 法でおのの，年齢（31.6±5.4 歳 vs. 32.4±13.6 歳），経過観察期間（2.1±0.7 年 vs. 2.8±2.0 年），硬化剤使用量（17.4±8.7 ml vs. 16.4±8.5 ml），MTT（239.7±189.2 秒 vs. 173.6±168.7 秒）と有意差を認めなかったが，出血量はエタノール法が 44.0±34.4 g であったのに対し，EO 法は 274.4±197.0 g と有意に（p<0.01）エタ



図3 症例2
 (b) 術前のMRI所見 (T2強調像)
 多房性の病巣が第1指間，母指球部，母指基節から末節，示指基節から末節に拡大している。
 (c) 術前の造影MRI所見
 内腔不均一な病巣が手掌部から背側に認められる。



b | c

ノール法において出血が少なかった (図1)。

IV 症 例

1. 無水エタノール

【症例1】34歳，女性

左頬部を中心とする静脈優位性血管奇形に対して，他病院で15歳時に左頬部，左側頭，左上口唇部の拡大切除術を受けたものの，1年以内に再発し，手術による顔面神経頰枝，下顎縁枝の不全麻痺を認めた。日常生活で右側臥位で病巣の増大を認めていた。当科で，頬部，上口唇部の無水エタノール8ml (0.2ml/回，40回) を用いたエコーガイド下硬化療法とTACIT Threaded Anchors (エチコン社，アメリカ) による吊り上げを行った。術後1年6カ月で血管奇形の制御と頬・口唇部形態の改善を認めている (図2)。

【症例2】71歳，女性

右母指球部，右母指基節橈側部，右母指末節橈側部，右示指基節部から中節部におよぶ，多発性の血管奇形を認め，Gd造影MRI，術前カラー (パワー) ドップラーエコーで，低流量のVMと判断し，エコーガイド下硬化療法を実施し，無水エタノール4.6ml (0.2ml/回，23回) を注入した。術後1年で血管奇

形は症状固定化し，母指球部の病変は退縮し，母指，示指の血管奇形は可動に伴う増大がなくなった。術後示指橈側に一過性の知覚低下を来したものの，現在では日常生活への影響はない (図3)。

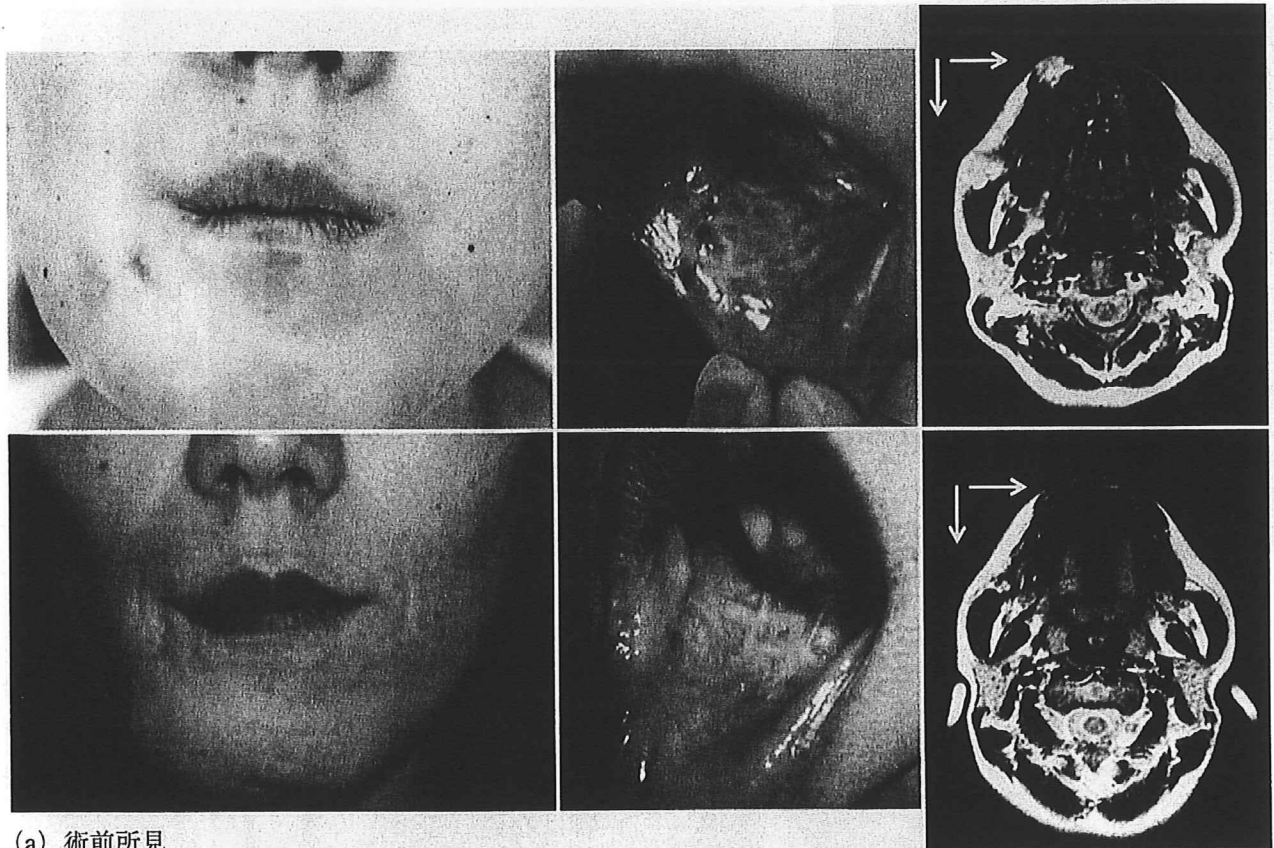
2. EO

【症例3】35歳，女性

右頬部，右口唇粘膜，右おとがい部に青色の血管奇形を認め，右側臥位時，咀嚼時，咬合時に膨隆の増悪を認めた。当科で21～30歳までに全身麻酔下に5回の切除術を受けていた。術中正常組織と病巣との境界は明瞭ではなく，術後3～6カ月以内に再発を繰り返していた。これまでの術中所見から，病巣からの血流は低血流であり，VMが考えられた。5%EOをX線透視下で皮膚面および粘膜面を穿通するように2-0絹糸を用いて集束結紮を行った病変内に2mlを2回注入した。術中十分な硬度と固定性を確認し，集束結紮を解除した。術後2年の経過観察で，口腔内の青色病変は消失し，頬部の病巣もT2強調MRI像でほぼ消失している (図4)。

【症例4】41歳，男性

ステージ・ウェーバー症候群の診断で，左顔面三叉神経領域の単純性血管腫と頭蓋脳軟膜内の石灰化，右片麻痺を認めており，36



(a) 術前所見

左：正面像

以前の手術による瘢痕と、周囲の青色班を認める。

右：口腔像

口角，頬粘膜の青色班を認め，有痛性であった。

(b) 術前の MRI 所見 (T2 強調像)

頬部，下顎部に病巣を認める。

(e) 術後 2 年の状態

左：正面像

青色班は消退し，以前の外科切除瘢痕との対比による膨隆，不整も改善している。

右：口腔像

青色班は消失。疼痛も改善した。

(f) 術後 2 年の MRI 所見 (T2 強調像)

下顎部の病巣は消失し，頬部病巣もほぼ消失している。

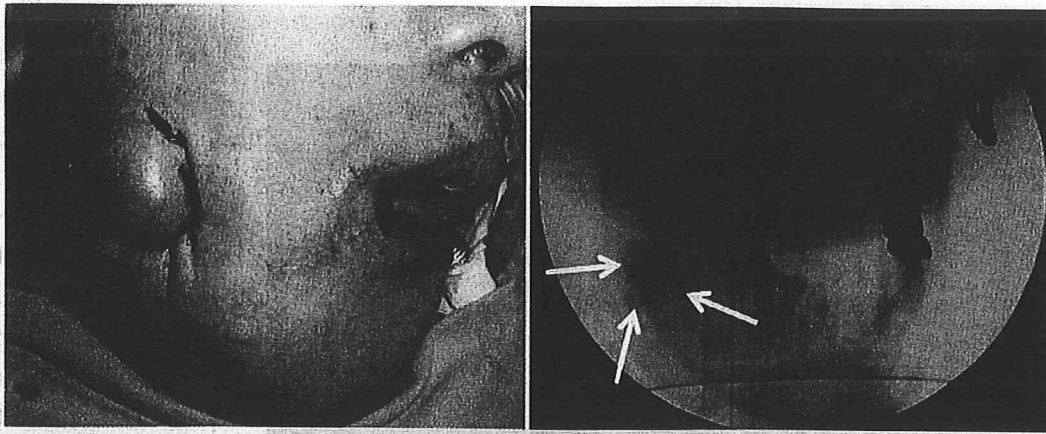
a	b
e	f

図 4 症例 3：35 歳，女性

歳時に上口唇の突出に対して全層性楔状切除を実施したものの，残存する血管奇形のため，再腫大した。左顔面全体の単純性血管腫の切除とともに，上口唇部の静脈奇形に対して 5% EO を集束結紮後，3 ml 緩徐に X 線透視下で注入し硬化療法を併用した。術中十分な硬度が保たれることを確認し，集束結紮を解除した。

血管腫切除部位に対して人工真皮を貼付し，14 日後に分層植皮術を計画した。硬化

療法部は一部皮膚壊死を来たしたため，デブリードマンおよび分層植皮を追加した。術後 4 年で顔面形態と上口唇形態の改善を認める (図 5)。



(c) 術中の頬部集束結紮と口角，頬粘膜の硬化療法

(d) 術中X線透視像
注入硬化剤は貯留している(⇒)。5%
EO 2mlを2回注入した。

図4 症例3



(a) 術前所見

左頬部，上口唇部，前額部に広範囲の単純性血管腫を認め，上口唇自由縁は，繰り返す腫脹と出血のため当科で3回の外科的切除を受けている。

左：正面像

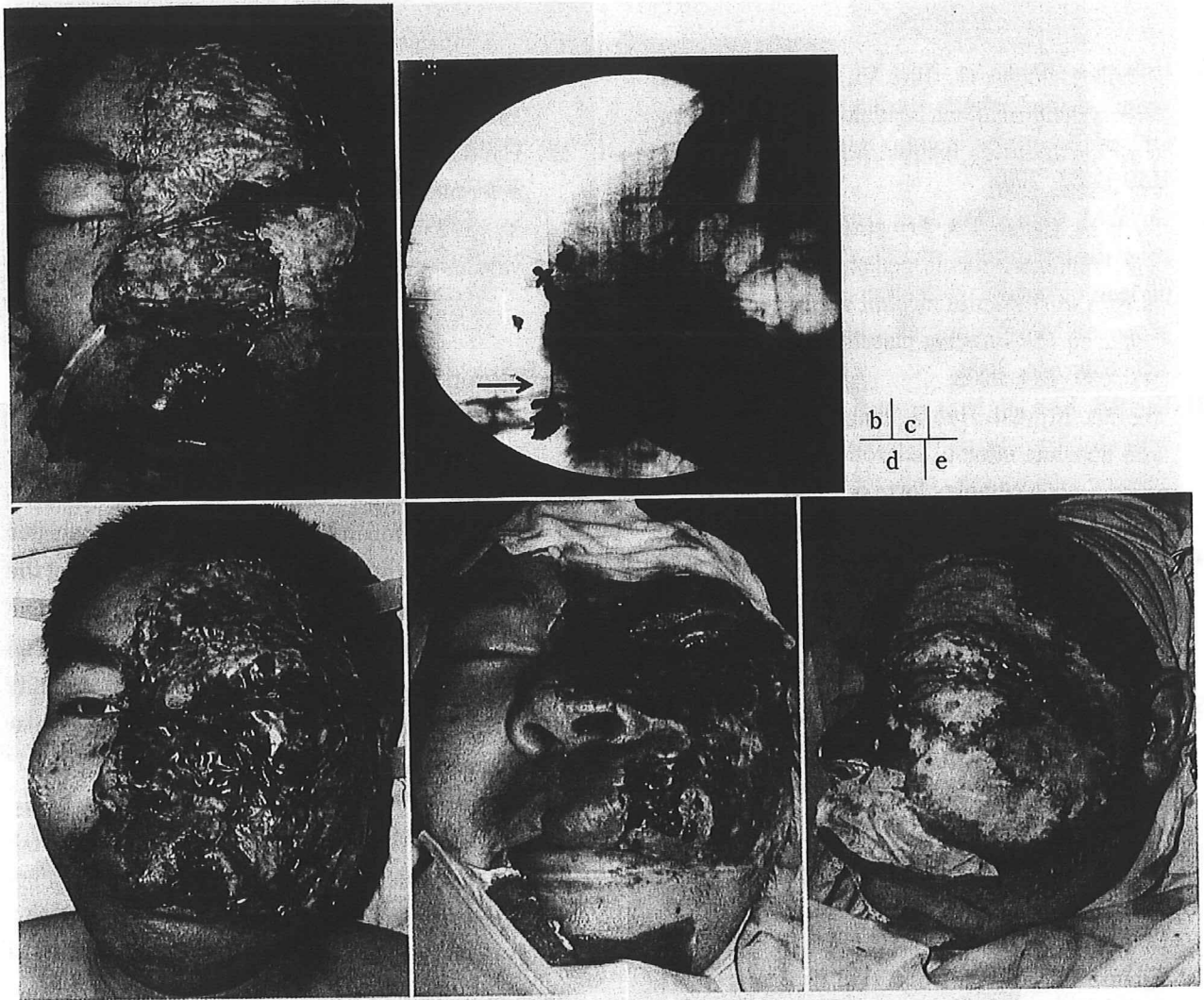
右：側面像

左頬部，上口唇の突出を認める。

(f) 術後4年の状態

形態の著しい改善を認める。

図5 症例4：41歳，男性，スタージ・ウェーバー症候群



- (b) 5 % EO 3 ml を上口唇病巣に注入し，単純血管腫病変は切除と人工真皮を貼付し，眼瞼は一時的に瞼板縫合した。
- (c) 術中透視 X 線所見
上口唇部への貯留を認める。
- (d) 初回手術から 14 日後のデブリードマン後の状態
上口唇部は表層壊死したものの，口輪筋は保たれた。
- (e) 初回手術から 14 日後の分層植皮後の状態
背部からの中間分層植皮 (12/1,000 インチ) を行った。

図 5 症例 4

まとめ

血管奇形のうち，静脈（優位）奇形は，病巣内および周囲の流量が遅く，硬化療法が適応となることが多い。無水エタノール，オレイン酸モノエタノールアミン（monoethanolamine oleate : EO）ともに，特徴と短所があるが，その特性をよく理解して硬化療法

を實踐する必要がある。当科での臨床例検討では，無水エタノールによるカラー（パワー）ドップラー下での流出・流入路の遮断，および病巣内直接穿刺法は，EO を用いた注入貯留硬化療法に比較して簡便かつ安価で重篤な副作用も少なく，外科手術との併用でも出血量が少ないなどの有用性が得られた。技術的な習熟曲線に時間がかかる場合もあるが，非常に有用であると考えられる。