

200936205A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

## 難治性血管腫・血管奇形についての調査研究

平成 21 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 了

平成 22 (2010) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
難治性血管腫・血管奇形についての調査研究（研究代表者 佐々木了）  
平成21年度総括・分担研究報告書

目 次

[ I ] 総括・分担研究報告書 研究代表者 佐々木了 .....	3
[ II ] 血管腫・血管奇形診療ガイドライン素案（平成22年4月版） .....	11
[ III ] 難治性血管奇形の重症度分類素案（平成22年4月版） .....	41
[ IV ] 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	45

## **[ 1 ] 総括・分担研究報告書**

## 難治性血管腫・血管奇形についての調査研究

（課題番号：H21-難治-一般-150）

研究代表者：佐々木 了（北海道大学大学院医学研究科 機能再生医学講座 形成外科学分野 非常勤講師）

研究分担者：秋田 定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院形成外科 助教）、大須賀 慶悟（大阪大学医学系研究科放射線医学 助教）、高倉 伸幸（大阪大学微生物病研究所環境応答研究部門情報伝達分野 教授）、古川 洋志（北海道大学医学研究科形成外科学分野 講師）、森井 英一（大阪大学医学系研究科病態病理学 准教授）

研究要旨：いわゆる「血管腫」という疾患自体は古くから知られているが、腫瘍としての血管腫と先天異常としての血管奇形に分類される ISSVA（国際血管腫血管奇形学会）分類や、その難治性に関する認識度が本邦では著しく低く、研究も遅れている。本疾患群には高度に難治な症例が存在するが、その実態は不明で、診断基準および治療法も確立されていなかった。本研究は難治性血管腫・血管奇形の疾患概念の形成と患者実態の把握と血管病変の病理学的分子生物学的解析を目的としており、3年計画の初年度として下記に取り組んだ。①「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」の作成：日本形成外科学会、日本 IVR 学会、血管腫・血管奇形研究会、血管腫・血管奇形 IVR 研究会の協力を得てガイドラインを作成中である。②「難治性血管奇形診断基準素案」の作成：特定疾患治療研究事業対象疾患の認定基準などを参考にして、研究班内での討議により「難治性血管奇形診断基準素案」を作成した。③疾患情報データベースによる症例登録協力体制の構築と一元化登録管理：外部仮想サーバーを用いた症例一元化登録管理（連結可能匿名化）を開始した。④血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成：基盤整備をほぼ終えており、平成 22 年度序盤から開設予定である。⑤患者聞き取り（アンケート）調査による QOL スコア化の調査：血管奇形に特有の QOL スコアが存在せず、独自のスコア（仮称 MY-QOL）を作成中で、平成 22 年度から患者アンケート調査を開始予定である。⑥血管病変の病理学的解析、分子生物学的解析：平成 22 年度から本格稼動する症例登録・標本収集に向けて、病理解析・分子生物学的解析担当の研究分担者を中心に試薬準備や予備実験などを通じて基盤整備を行った。

### A. 研究背景と研究目的

いわゆる「血管腫」という疾患自体は古くから知られているが、腫瘍としての血管腫と先天異常としての血管奇形に分類される ISSVA（国際血管腫血管奇形学会）分類や、その難治性に関する認識度が本邦では著しく低く、研究も遅れている。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いものは、乳児期に発症する血管内皮細胞の良性腫瘍である「乳児血管腫（莓状血管腫）」であり、小児期に自然退縮するのが大きな特徴である。一方、一般に「血管腫」と診断されている疾患のなかに、良性腫瘍とは明らかに病態の異なる稀な疾患群が存在する。これらは血管内皮細胞の増殖を伴う良性腫瘍ではなく血管系の形成異常としての「血管奇形」であり、自然退縮することなく進行する。血管奇形には、病変が小さく局在化し容易に切除治療が可能なものから、多発性または巨大性で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示すものまで、幅広く含まれる。血管腫・血管奇形の発生頻度に関する国内での報告はなく、海外でも詳しい実態調査は行われていない。本研究班の予備調査では血管奇形全体での疾患頻度は国内で 10 万人以上と推定され

必ずしも稀とはいえないが、血管奇形の中には疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なう深刻な疾患が含まれており、この難治性血管奇形の症例数は国内で数千人程度であると推測される。血管奇形は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管といった構成要素により細分され、その混合型も存在する。家族歴（遺伝性）のあるものは稀で、多くが孤発性であり、その原因はほとんど明らかではない。血管奇形は全身どの部位にも発症しうることから診療科は多岐にまたがるが、血管奇形を「血管腫の亜型」と分類している教科書・専門書が今なお多く、疾患概念のコンセンサスの欠如や不適切な分類によって患者は様々な不利益を被っている。患者は診断の確定までに多くの病院を受診せざるを得ない傾向が強く、また、血管奇形としての診断名がついても、効果的な治療方法・治療指針・診断基準は未確立である。欧米で標準的に行われる硬化療法や塞栓療法は本邦では保険適応でなく、患者の負担は大きい。さらに血管腫＝良性疾患という誤認が、稀な悪性血管腫の放置を招く可能性も否定できない。

以上の背景から本研究班では難治性血管腫・血管奇

形の実態を把握し、適切な診断治療の普及と新たな治療法の開発探求を通して、患者への医学的及び社会的援助を行うことを目的に、①疾患概念の形成、②患者実態の把握、③血管病変の病理学的解析、④血管病変の分子生物学的解析、の骨子からなる研究を行う。

## B. 研究方法

本研究は3ヵ年計画であり、以下の項目の調査・研究を行う。

### ①疾患概念の形成

①-1 血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成

①-2 難治性血管奇形診断基準素案の作成

①-3 血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成

### ②患者実態の把握

②-1 協力施設からの症例登録協力体制の構築と一元化登録管理（疾患情報データベース）

②-2 ISSVA 分類基準に基づく登録患者の分類と分析

②-3 患者聞き取り（アンケート）調査による QOL スコア化の調査

### ③血管病変の病理学的・分子生物学的解析

③-1 病理・遺伝子学的情報を加味した治療指針の作成

③-2 血管病変の病理学的解析

③-3 血管腫・血管奇形症例標本を用いた病理学的分類とレトロスペクティブ解析

病理分野における ISSVA 分類に基づく症例分類を推進するために、これまでの血管腫・血管奇形症例標本を臨床記録と照合し、再分類を行う。

③-4 血管腫・血管奇形マーカーの探索

非退縮性の血管腫・血管奇形のバイオマーカーは現在知られていないことから、次項④-1の結果を利用し、新規血管腫・血管奇形マーカーの探索を行う。

### ④血管病変の分子生物学的解析

④-1. 血管腫・血管奇形症例標本のトランスクリプトーム解析

血管腫・血管奇形症例であるホルマリン固定標本より RNA を精製し GeneChip を用いて包括的 mRNA 発現解析を行う。発現パターンについて、診断名毎、およびヒト血管内皮・平滑筋初代培養細胞との比較により、1. 診断名固有の発現パターン解析、2. 発生分化・細胞増殖関連遺伝子の発現解析を行い、疾患関連遺伝子の発見を目指す。

④-2. 血管形成機構の基礎研究

分担研究者の高倉は、1. 主要な血管形成細胞である血管内皮細胞が、造血幹細胞と起源を同じくするヘマン

ジオブラスト由来の細胞であること、2. 造血幹細胞が特定の領域に血管を侵入させるためのガイドポストとして働くこと、3. 造血幹細胞分画が血管新生の進行中に血管の脆弱性を抑制すること、4. 造血幹細胞分画が血管新生終了後、壁細胞に分化し、血管構造を安定化させることを見出してきた。これらの成果を基盤として、本研究では主に血管内皮細胞に焦点を当てた血管腔形成の分子メカニズム研究を行う。

### ④-3. 血管腫・血管奇形患者の候補遺伝子ゲノム解析

これまでに、患者の遺伝子解析から血管腫・血管奇形の原因遺伝子の発見がなされている。静脈奇形家系（1996年）、孤発性の静脈奇形多発患者（2009年）でのチロシンキナーゼ受容体 Tie-2 遺伝子の機能獲得性変異、Parks-Weber 症候群での small G 蛋白 GAP : RASA1 変異（2003年）、乳児血管腫では、VEGFR2 変異と TEM8 変異、VEGFR1 発現低下が報告された（2008年）。しかしながら、これらは血管腫・血管奇形の原因遺伝子の一部にすぎず、多くの原因遺伝子は未解明である。近年、動静脈・リンパ管形成機構に関する分子生物学の発展により、調査すべき遺伝子（候補遺伝子）が一挙に増加したことから、患者末梢血および生検標本由来の候補遺伝子のゲノムシーケンス解析を行う。

### （倫理面への配慮）

疾患情報データベースの作成においては個人情報保護の観点から、連結可能匿名化を行う。ヒト材料を用いた研究は各施設の倫理委員会の承認のもと行われる。

## C. 研究結果

3年計画の初年度として平成21年度に取り組んだ内容は下記の通りである。

### ①疾患概念の形成

①-1 血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成

日本形成外科学会、日本 IVR 学会、血管腫・血管奇形研究会、血管腫・血管奇形 IVR 研究会の協力を得て作成している。合計 43 の Clinical Question（以下 CQ）を作成（II. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン素案（平成22年4月版））し、1983年以降の国内外文献（和文、英文）を Pub Med、医学中央雑誌、Cochrane Library から渉猟した文献をもとに構造化抄録フォームを作成し、エビデンスレベルを決定した。現在その推奨度などを協議中である。本年4月9日の第53回日本形成外科学会総会などにて「ガイドラインシンポジウム」として発表後、Public Comment を経て、今後さらに複数回の会議を重ねた上「血管腫・血管奇形の診療ガイドライン（第1版）」を出版する予定である。

### ①-2 難治性血管奇形診断基準素案の作成

特定疾患治療研究事業対象疾患の認定基準などを参考にして、研究班内での討議により「難治性血管奇形診断基準素案」を作成した(Ⅲ. 難治性血管奇形の重症度分類素案(平成22年4月版))。今後、次項(②-1)の疾患情報データベースの蓄積により、平成22年度内に精緻な診断基準を作成する予定である。

### ①-3 血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの作成

基盤整備をほぼ終えており、平成22年度序盤から開設する。

### ②患者実態の把握

#### ②-1 協力施設からの症例登録協力体制の構築と一元化登録管理(疾患情報データベース)

各施設の倫理委員会の承認を得て(一部施設未承認)、外部仮想サーバーを用いた症例一元化登録管理(連結可能匿名化)を開始した。

#### ②-2 ISSVA 分類基準に基づく登録患者の分類と分析

データベースからの情報分析であり、次年度以降に進めていく予定である。

#### ②-3 患者聞き取り(アンケート)調査によるQOLスコア化の調査

血管奇形に特有のQOLスコアが存在せず、独自のスコア(仮称MY-QOL)を作成中で、平成22年度から患者アンケート調査を開始予定である。

### ③血管病変の病理学的解析

### ④血管病変の分子生物学的解析

平成22年度から本格稼働する症例登録・標本収集に向けて、病理解析・分子生物学的解析担当の研究分担者を中心に試薬準備や予備実験などを通じて基盤整備を行った。

## D. 考察

### 1) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血管奇形は血管内皮細胞の増殖を伴う良性腫瘍ではなく血管系の形成異常であり自然退縮することなく進行する。この中には高度の疼痛や壊死、患肢の成長異常、機能障害・機能廃絶、整容上の問題等により長期にわたってQOLを損なう深刻な難治性血管奇形が存在する。とくに巨大なもの、深在性のもの、重要臓器に及ぶもの、顔面などの露出部位のものなどでは、外科的完全切除はほぼ困難で有効な内科的治療もなく、患者は生涯長期にわたって肉体的・精神的苦痛に苛まれている。徐々に四肢などが壊死し、麻痺でもコントロールしきれないほどの疼痛を味わう患者の苦痛は、その悲惨さにおいて悪性腫瘍を上回るものといっても過言ではない。血管奇形は全

身どの部位にも発症しうることから診療科は多岐にわたるが、稀な疾患であり、血管奇形を「血管腫の亜型」と分類している教科書・専門書が今なお多く、病因に基づいた分類方法は臨床ではほとんど知られていない。疾患概念のコンセンサスの欠如や不適切な分類によって患者は様々な不利益を被り、診断の確定までに多くの病院を受診せざるを得ない傾向が強い。また、血管奇形としての診断がついても、効果的な治療方法・治療指針は未確立である。

これまで本邦のみならず国際的にも「血管腫・血管奇形の診療ガイドライン」は存在せず、本研究は学術的・国際的にも十分に評価されてしかるべきである。

また本邦で保険収載されている本疾患への治療は「血管腫摘出術」にはほぼ限られている状況であり、欧米で標準的に行われる硬化療法や塞栓療法は本邦では保険適応がなく、これらを施行可能な専門医は全国にごく少数しか存在しない。このため、難治性患者の多くは治療可能な専門医を求め遠方まで赴いて長期にわたり診療を受け、治療費・交通費・休業による損失も莫大なものとなっている。本研究では本邦初の実施設協力・体系的調査・症例登録により血管腫・血管奇形の実態把握を行い、全国で行われている各種治療法の安全性と有効性を検討し、高度医療申請などを通じて将来の保険収載へ動きを推進することで、専門医師数の拡大を図る。また、基礎分野においては、生検組織などを用いて分子生物学的研究を推進する。これにより、患者のQOL向上に資することが可能となり、将来の画期的治療法開発の基盤を提供できると期待される。

### 2) 今後の展望について

#### ①当面の課題

難治性血管奇形における高度の疼痛や組織壊死、患肢の成長異常、機能障害・機能廃絶、整容上の問題等は、生涯長期にわたって患者を肉体的・精神的苦痛にさらす。

この状況の中で患者は、i) 血管腫・血管奇形の正しい情報が少ない、ii) 硬化療法や血管塞栓術などの有効的治療法が保険適応となっていない、iii) 本疾患の専門医が少なく遠方での診療を余儀なくされる、iv) 非常に長期にわたる治療による社会的・経済的損失が大きい、v) 進行性かつ高度の疼痛や機能不全に対する社会的ケアが不十分である、などの不満を抱いている。

これらに対処する研究方針として、a) 協力施設からの症例登録と一元化登録管理、b) 患者聞き取り(アンケート)調査によるQOLスコア化の調査、c) ISSVA 分類基準に基づく登録患者の分類と分析、の進行・継続を通じて疾患概念の形成と患者実態の把握を行い、d) 血管腫・血管奇形疾患の啓蒙のための疾患情報ホームページの

作成などを通じて患者及び診療医師たちに正しい情報を提供する。また、a) により収集されるデータに基づいて、e) 各種治療法の安全性・有効性の検討と高度医療申請を行い、有効的治療法の保険適応を促進する。これにより将来的に本疾患群の専門医師数の増加も期待される。社会的・経済的ケアに関しては、これまでに作成した難治性血管奇形診断基準素案と上記 a)、b) によるデータから、f) 難治性血管奇形診断基準の更新を行い、公的補助への道筋をつける。

## ②中・長期的な課題

現時点において国内外で行われている治療法には一定の限界があることは明らかであり、新たな治療法の開発が必須である。そのために下記の研究を継続して行うことが必要である。これにより、病理・遺伝子学的情報を加味した治療指針を作成し、患者の QOL 向上に資することが可能となり、将来の画期的治療法開発の基盤を提供できると期待される。

### <血管病変の病理学的解析>

i) 血管腫・血管奇形症例標本を用いた病理学的分類と解析：

血管腫・血管奇形症例標本を臨床記録と照合し、ISSVA 分類に基づく再分類を行う。

ii) 血管腫・血管奇形マーカーの探索：

非退縮性の血管腫・血管奇形のバイオマーカーの探索を行う。

### <血管病変の分子生物学的解析>

i) 血管腫・血管奇形症例標本のトランスクリプトーム解析：

ホルマリン固定標本より包括的 mRNA 発現解析を行い、診断名固有の発現パターン解析、発生分化・細胞増殖関連遺伝子の発現解析を行い、疾患関連遺伝子の発見を目指す。

ii) 血管形成機構の基礎研究：

血管内皮細胞に焦点を当てた血管腔形成の分子メカニズム研究を行う。

iii) 血管腫・血管奇形患者の候補遺伝子ゲノム解析：

これまで患者の遺伝子解析から血管腫・血管奇形の原因遺伝子の発見がいくつかなされているが、多くの原因遺伝子は未解明である。患者末梢血および生検標本由来の候補遺伝子のゲノムシーケンス解析を行う。

## E. 結論

本研究により初年度は、血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成、難治性血管奇形診断基準素案の作成が主に遂行された。また疾患情報収集及び血管腫・血管奇形の病理学的・分子生物学的研究の基盤が次年度以

降に向けて整備された。難治性血管腫・血管奇形の実態を明らかにし、患者への医学的・社会的貢献を高めるためには今後さらにこれらの研究を推進することが必要であると思われる。

## F. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

知的財産権の取得及び申請状況

特許取得：なし

特許公開中：なし

特許出願中：なし

研究課題の実施を通じた政策提言：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kamishima T, Hasegawa A, Kubota KC, Oizumi N, Iwasaki N, Minami A, Sasaki S, Yamamoto Y, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Shirato H. : Intravenous pyogenic granuloma of the finger. *Jpn J Radiol.* 27(8):328-32. 2009

2) 三村秀文, 藤原寛康, 平木隆夫, 郷原英夫, 芝本健太郎, 金澤右, 木股敬裕, 尾崎敏文, 佐々木了: 血管腫・血管奇形に対する interventional radiology. *Interventional radiology for vascular anomalies.* 岡山医学会雑誌 122 : 55-59 (J-STAGE)、2010

### 2. 口頭発表

a) 海外

1) Satoru Sasaki : Vascular anomaly wound diagnosis and treatment by innovative technology of ultrasonic-guided sclerotherapy and embolization. 2nd International Workshop on Wound Technology. January 17-18, Paris, France

b) 国内

1) 石山誠一郎, 佐々木了, 舟山恵美: 当院における筋肉内静脈奇形治療例の検討. 第 25 回日本形成外科学会北海道東北支部学術集会, 仙台, 2009.7.11

2) 長尾宗朝, 古川洋志, 齊藤典子, 山本有平, 浅野剛, 佐々木了, 坂本泰輔: 眼窩内静脈奇形の 2 例 - 硬化療法への適応例と非適応例 -. 第 25 回日本形成外科学会北海道東北支部学術集会, 仙台, 2009.7.11

3) 牛尾茂子, 鳥谷部荘八, 今井啓道, 武田睦, 李陽成, 薄葉千絵, 海田賢彦, 東秀子, 館正弘, 佐々木了: Kasabach-Merritt 症候群を呈した右大腿血管腫の 1 症例. 第 25 回日本形成外科学会北海道東北支部学術集会, 仙台, 2009.7.11

4) 佐々木了: 血管腫・血管奇形の分類、診断の概略. 第

1 回血管腫・血管奇形講習会, 札幌, 2009.7.17

5) 佐々木了: 硬化剤の選択肢、利点欠点. 第 1 回血管腫・血管奇形講習会, 札幌, 2009.7.17

6) 石山誠一郎, 佐々木了: 右上下肢の肥大などを呈する 7 歳男児の診断と治療方針について. 第 6 回血管腫・血管奇形研究会, 札幌, 2009.7.18

7) 石山誠一郎, 佐々木了, 舟山恵美: 斗南病院における筋肉内静脈奇形治療例の検討. 第 6 回血管腫・血管奇形研究会, 札幌, 2009.7.18

8) 長尾宗朝, 佐々木了, 古川洋志, 石山誠一郎, 齊藤典子, 山本有平: 口腔内、舌リンパ管奇形に対する炭酸ガスレーザー治療の効果. 第 6 回血管腫・血管奇形研究会, 札幌, 2009.7.18

9) 牛尾茂子, 鳥谷部荘八, 館正弘, 土屋滋, 久間木悟, 小川芳弘, 武田賢, 佐々木了: Kasabach-Merritt 症候群を呈した右大腿血管腫の 1 症例. 第 6 回血管腫・血管奇形研究会, 札幌, 2009.7.18

10) 舟山恵美, 古川洋志, 山本有平, 佐々木了, 石山誠一郎: 当科における Klippel-Trenaunay syndrome の分析. 第 6 回血管腫・血管奇形研究会, 札幌, 2009.7.18

11) 佐々木了, 石山誠一郎: 進行性乳癌を併発した巨大血管奇形の 1 例. 第 9 回血管腫・血管奇形 IVR 研究会, 大阪, 2009.8.6

12) 佐々木了, 石山誠一郎: 動静脈奇形による皮膚潰瘍への硬化療法の効果. 第 9 回血管腫・血管奇形 IVR 研究会, 大阪, 2009.8.6

13) 佐々木了: 血管腫・リンパ管腫・血管奇形. どう治療しますか? 患者と家族、医療・福祉関係者のための医療講演会, 札幌, 2009.10.18

14) 佐々木了: 動静脈奇形に対する私の治療方針. 特別講演 I、第 32 回兵庫県形成外科医会研究会, 神戸, 2009.11.7

15) 長尾宗朝, 佐々木了, 岩寄大輔, 石山誠一郎: 斗

南病院における血管腫・血管奇形診療の現状および今後の展望. 第 118 回北海道整形災害外科学会, 札幌, 2010.1.30-31

16) 長尾宗朝, 佐々木了, 石山誠一郎, 岩寄大輔, 清水匡, 浅野剛: AVM の治療手技選択 — 斗南病院における治療戦略 —. 第 15 回形成外科手術手技研究会, 長崎, 2010.2.6

17) 岩寄大輔, 佐々木了, 長尾宗朝: DSA にて Parks Weber 症候群と診断した片側肥大症の 1 例. 第 79 回日本形成外科学会北海道地方会, 札幌, 2010.02.13

18) 佐々木了: 難治性血管腫・血管奇形についての調査研究. 難治性疾患克服研究事業 研究成果発表会, 東京, 2010.03.12

19) 佐々木了: 血管腫・血管奇形の治療方針アップデート. 札幌市皮膚科医会研修会, 札幌, 2010.03.27

### 3. マスコミ報道

#### < 新聞 >

1) 2009 年 6 月 27 日北海道新聞

『血管腫治療へ研究班』

2) 2009 年 6 月 29 日 岐阜新聞

『混合型血管奇形「難病指定を」全国へ広がる声。厚生省が研究費助成 国会議員連盟も発足。』

3) 2009 年 7 月 14 日 北海道医療新聞

『血管腫奇形 ガイドライン作成へ』

4) 2009 年 9 月 2 日朝日新聞

『増える難病 足りぬ予算』

#### < テレビ >

1) 2009 年 7 月 4 日福島中央テレビローカルニュース 『血管奇形・研究班 診断基準作りを』

2) 2009 年 8 月 10 日毎日放送

『哲嗣の未来』

**[ II ] 血管腫・血管奇形診療ガイドライン素案（平成 22 年 4 月版）**

【CQ7：乳児血管腫および血管奇形は周囲組織の肥大を誘発するか？】

<回答>

乳児血管腫には脚延長や脚短縮をきたすものはない。これに対し、血管奇形で脚延長や脚短縮をきたすものは以下の下線のタイプである。

1) 動脈と交通のある血管奇形 (fast-flow の血管奇形) のうち、Parkes Weber 症候群をきたすもの。200例の fast-flow の血管奇形のうち脚延長を来したものは3例で、いずれも Parkes Weber 症候群であったという報告がある 1) (エビデンスレベル 5)。

2) 動脈と交通のない血管奇形 (slow-flow の血管奇形) で脚延長をきたす最も有名な症候群は Klippel-Trenaunay 症候群 (combined, complex な slow-flow の血管奇形—CM と LM との complex が多い—と、血管奇形の存在する側の四肢の進行性肥大がみられる症候群) であるが、他のタイプの slow-flow の血管奇形でも脚長の異常がみられる (以下、3)、4)、5))。

3) 一侧の下肢全体にひろがる CM で先天的に患側の脚延長をもつものでは、生後に進行することはない。患側の軟部組織や骨に肥大を伴う。

4) 皮膚、筋肉、関節に広がる VM で痛みを伴い機能障害を来すもの。廃用性萎縮で脚の成長が遅くなる。

5) Servelle-Martorell 症候群。Klippel-Trenaunay 症候群と同様の combined, complex な slow-flow の血管奇形であるが、患側の四肢の短縮を認める。

参考文献

1) Enjolras O, Chapot R, Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. J Pediatr Orthop B, 2004 13(6) 349-357

【CQ9：血管奇形に合併しやすい症候群はどのようなものがあるか？】

<回答>

血管奇形を症状の一つとして含む症候群には様々なものがある。以下、血管奇形のタイプ (CM, 毛細血管拡張症、VM, AVM) 毎に主要な症候群について解説する。

CM に関係する症候群

Sturge-Weber 症候群

三叉神経の第1枝の領域における顔面のポートワイン斑 (PWS) (もう少し広がることもあり) と軟膜の血管異常、緑内障の合併。皮膚病変の近傍の骨、軟部組織の過成長や肥大がみられることもある。

Sturge WA: A case of partial epilepsy, apparently due to a lesion of one of the vasomotor centres of the brain. Trans Clin Soc Lond 12:162-167, 1879

Weber FP: Right-sided hemi-hypotrophy resulting

from right-sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. J Neurol Psychopathol 3:134-139, 1922

Klippel-Trenaunay 症候群

slow-flow の combined, complex な血管奇形 (CM と LM との complex が多い) と、血管奇形の存在する側の四肢の肥大。

下肢の血管奇形とともに患側の過進展をきたす症候群として Parkes Weber 症候群があるが、本症候群は静脈性の奇形 (slow-flow の奇形) であり、Parkes Weber 症候群のような動脈性のまじった奇形 (fast-flow の奇形) とは違う。Parkes Weber 症候群と本症候群の違いとして、他にも本症候群では心不全がみられない点 (Parkes Weber 症候群ではあり)、深部静脈血栓症から肺塞栓の危険性のある点 (Parkes Weber 症候群ではなし) が挙げられる。

Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al: Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. Mayo Clin Proc 73: 28-36, 1998

Proteus 症候群

様々な部位の非対称的な骨の過進展に皮下軟部腫瘍、connective tissue nevus、血管奇形が合併する症候群。

複雑な奇形で、モザイク状の分布、弧発性、進行性の経過が共通所見である。

特異所見のカテゴリーは以下の A, B, C に分けられる。

A) 脳回状の connective tissue nevus

B-1) linear epidermal nevus

B-2) 非対称性の過進展

B-3) 10代までに発生する卵巣嚢胞腺腫か耳下腺腫瘍

C-1) lipoma か regional absence of fat

C-2) CM/VM/LM

C-3) 肺嚢胞

C-4) 顔面奇形

A か、B の中の2個か、C の中の3個が揃えば Proteus 症候群といえる。

Biesecker LG. The multifaceted challenge of Proteus syndrome. JAMA 2001;285:2240-2243.

毛細血管拡張症に関連する症候群

Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC) 弧発性の特発性疾患で、網状の血管拡張症、罹患した部分の四肢の萎縮がみられる。

Devillers AC, deWaard-can der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenital: clinical

features in 35 cases. Arch Dermatol 1999;135:34-38  
Enjolras O. Cutis marmorata telangiectatica congenital.  
Ann Dermatol Venereol 2001;128:161-166

#### Adams-Oliver 症候群

CMTCと頭部皮膚欠損、四肢末端の形成異常が合併する。

Dyall-Smith D, Ramsden A, Laurie S. Adams-Oliver syndrome: aplasia cutis congenital, terminal transverse limb defects and cutis marmorata telangiectatica congenital. Australas J Dermatol, 1994;35:19-22

#### Rendu-Osler-Weber 病、Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

皮膚、粘膜の毛細血管拡張、AVMも合併することが多い。常染色体優性遺伝形式を示す。HHT1はendoglin (ENG) 遺伝子の変異、HHT2はALK1遺伝子の変異でおこる。AVMの合併率はHHT1の方が高い。Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 2003; 79: 18-24

#### VMに関連する症候群

Bean 症候群、Blue Rubber Bleb Nevus 症候群

皮膚に多発するVMと消化管のVMの合併で、しばしば消化管出血を来す。

Morris SJ, Kaplan SR, Ballan K, Tedesco FJ. Blue rubber-bleb nevus syndrome. JAMA 239:1887;1978

#### Maffucci 症候群

VMと内軟骨腫の合併で、spindle hemangioendotheliomaも合併することがある。

#### AVMに関連する症候群

##### Cobb 症候群

同じ体節由来の脊髄と皮膚両者にみられるAVM  
Cobb S: Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. Ann Surg 65:641-649, 1915

##### Parkes Weber 症候群

AVMの存在する四肢の延長(左右差の原因)、リンパ浮腫、皮膚の赤色調(pseudo CM)、皮膚の温感、AVMが合併する。

Weber P: Angioma-formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. Brit J Dermatol 19:231-235, 1907

【CQ10：乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか?】

<回答>

乳児血管腫の中で心不全が誘発されるものとして、reticular hemangioma(難治性潰瘍、鎖肛などの泌尿生殖器や仙骨部の異常を伴う)の一部(6例中1例)1)(エビデンスレベル5)、miliary hemangioma 2)(エビデンスレベル5)など多発、あるいは瀰漫性にみられる乳児血管腫である。乳児血管腫以外で心不全が誘発されるものとしてRICHがある3)(エビデンスレベル5)。血管奇形の中で心不全を誘発するものはfast-flowの奇形で、生後間もない時期から存在するAVMや大型のAVMで心不全が合併することが報告されている4)(エビデンスレベル5)。

参考文献

1) Mulliken JB, Marler JJ, Burrows PE, Kozakewich HP. Reticular infantile hemangioma of the limb can be associated with ventral-caudal anomalies, refractory ulceration, and cardiac overload. Pediatr Dermatol 2007 24(4) 356-362

2) O'Hagan AH, Irvine AD, Sands A, O'Donoghue D, Casey F, Bingham EA. Miliary neonatal hemangiomatosis with fulminant heart failure and cardiac septal hypertrophy in two infants. Pediatr Dermatol 2004 21(4) 469-472

3) Konez O, Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, Kozakewich HP. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). Pediatr Radiol, 2003;33:15-19

4) Knudson RP, Alden ER. Symptomatic arteriovenous malformation in infants less than 6 months of age. 1979;64:238-241

【CQ11：乳児血管腫および血管奇形の診断にどの画像検査をおこなうべきか?】

<推奨>

「カラードプラ、パルスドプラを含む超音波検査、およびMRIが推奨される。」

<解説>

乳児血管腫及び、血管奇形の画像診断については、臨床的に確定できないもの、鑑別が困難なもの、あるいは病変の広がり診断、治療適否の判断や治療計画などを目的として行われることが多い。超音波検査においてはカラードプラ、パルスドプラを用いることでvascular channelの評価および、血流波形分析ができシャントの有無などの評価が可能であるが、深在性病変や大きな病変の広がり診断は難しくなる。乳児血管腫と血管奇形の鑑別に超音波検査が有用であるかを調べた検討では、充実成分の有無で単変量解析および多変量解析において

有意差がみられ、乳児血管腫においては充実成分が存在することが多いことが示唆されている1)。またAVMとVMやLM、乳児血管腫との単変量解析において平均動脈流速に有意差がみられ、AVMで高いことが示されている1)。また、血管密度およびドブラシフトの程度での116例での検討では乳児血管腫とそれ以外の軟部腫瘍の鑑別に感度84%、特異度98%で可能であったとされる2)。

MRIは質的診断および広がり診断においてすぐれるが、血流分析までは難しい。MRIの有用性を調べた検討では、T1強調画像、T2強調画像およびMR angiography (MRA)を用いることで、信号パターンや静脈石の有無、Flow-voidの有無、異常血管構造、動脈・静脈の拡張程度やその有無で血管奇形の鑑別に有用であったとされる3)。通常のMRIのみでは血管奇形の分類の鑑別までには至らなかったとされる報告もあるが4)、通常のMRIに加えて3D-dynamic造影MRIを用いることで鑑別および術前の治療のプランニングに有用であったとの報告もある5)6)。またVMとそれ以外の血管奇形の鑑別において、非造影MRIのみでは感度100%、特異度24-33%であったのが、Dynamic造影MRIを併用することで感度83%、特異度95%と特異度が著しく上昇した報告もある7)。なお、MRIの撮像方法については施設により撮像機種や性能が異なることから、一概に撮像シーケンスを推奨することはできないが、上記に記載したT1強調画像、T2強調画像、脂肪抑制T2強調画像ないしSTIR、造影(とくにDynamic撮影)が拡がりおよび血流・血管の描出にすぐれるとの報告があり有用な可能性がある6)。

CTについては3D再構成画像を用いることで乳児血管腫と血管奇形の鑑別に有用であったと報告がある8)ように、血管の評価にDynamic CT angiography (CTA)が有用ではあるが、軟部組織のコントラスト分解能が低いこと、および放射線被曝があることが難点である。

核医学検査については全身を評価するのに有用とされるが、すべての施設で行うことができる訳ではないことや、空間分解能が高くないこと、検査が煩雑であること、放射線被曝があることなどが弱点である。血液プールシンチグラフィ、リンパ管シンチグラフィを併用で施行した検討において、血管奇形の鑑別の診断精度が全体で91%であったとされる報告がある9)。

単純X線撮影については静脈奇形における静脈石の検出、骨病変の評価には有用である。

カテーテルを用いた血管造影(動脈造影)については侵襲的でもあり、ルーチンの診断目的に行うべきではないが、血管内治療が考慮される症例における治療適否の判断や治療計画、あるいは血管奇形としては非典型的な所見を示す場合に有用となり得る10)。また、静脈奇形では硬化療法の際の直接穿刺による血管造影が確定診断の役割を担う面もある。

放射線被曝を伴う検査については、乳児血管腫および血管奇形の診断が成長発達期にある乳幼児や小児を対象とすることが多く、ALARAカンファレンス\*で提唱された「合理的に達成可能な範囲でできる限り低くする」という原則にのっとり、被曝について特に考慮した上で検査されなければならない11)。

注釈 \*ALARAカンファレンス:2001年8月に米國小児放射線学会から発表された放射線被曝低減についての会議および宣言で、「As Low As Reasonably Achievable」の略。合理的に達成可能な限りにおいて低線量で撮影するということである。

#### 参考文献

- 1) Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP et al. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 214(2000)747-754 (エビデンスレベルIV b)
- 2) Dubois J, Patriquin HB et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using doppler sonography. *AJR* 171(1), 247-252, 1998 (エビデンスレベルV)
- 3) Rak KM, Yakes WF et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. *AJR* 159:107-112,1992 (エビデンスレベルV)
- 4) Kern S, Niemeyer C et al. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations *Acta Radiologica* 41: 453-457,2000 (エビデンスレベルV)
- 5) Ohgiya Y, Hoshimoto T et al. Dynamic MRI for distinguishing high-flow from low-flow peripheral vascular malformations. *AJR* 185,1131-1137,2005 (エビデンスレベルV)
- 6) Herborn CU, Goyen M et al. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *AJR* 181:729-735,2003 (エビデンスレベルV)
- 7) Rijswijk CS, Linden E et al. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. *AJR* 178,1181-1187,2002 (エビデンスレベルV)
- 8) Bittles MA, Sidhu MK et al. Multidetector CT angiography of pediatric vascular malformations and hemangiomas: utility of 3-D reformatting in differential diagnosis. *Pediatr Radiol* 35(11), 1100-6, 2005 (エビデンスレベルV)
- 9) Kim YH, Choi JY, Kim YW. et al. Characterization of congenital vascular malformation in the extremities using whole body blood pool scintigraphy and lymphoscintigraphy. *Lymphology* 42(2009)77-84 (エビデンスレベルV)

10) Burrows PE, Mulliken JB et al. Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographic differentiation. AJR 141,483-488, 1983 (エビデンスレベルV)

11) Slovis TL, Hall ET et al. ALARA conference executive summary. Pediatr Radiol 32 :221, 2002

【CQ13 乳児血管腫および血管奇形の鑑別に病理組織学的診断は有益か?】

<回答>

-サイエンティフィックステートメント(エビデンス)-

乳児血管腫および血管奇形の鑑別を病理組織学的に検討したところ、乳児血管腫にグルコーストランスポーターの一種である GLUT-1 陽性像が感度 97%、特異性 100% でみられることが示されている 1) (エビデンスレベルIV b)。乳児血管腫には proliferating, involuting, involuted の3時期が存在するが、GLUT-1 はそのいずれの時期にも陽性である 1)。乳児期の血管腫で Kasabach Merritt 現象を伴う可能性の高いものとして Kaposiform hemangioendothelioma と Tufted angioma があるが、いずれも GLUT-1 陰性である点で乳児血管腫と鑑別可能である 2)3)4) (エビデンスレベルIV b)。Kaposiform hemangioendothelioma, Tufted angioma いずれも結節性に内皮細胞様の細胞が増生するが、リンパ管内皮マーカーである D2-40 が Kaposiform hemangioendothelioma では結節末梢部の細胞に陽性であるのに対し、Tufted angioma では結節内の細胞には陰性である 4) (エビデンスレベルIV b、いずれも特異性、感度 100%)。

<解説>

乳児血管腫、血管奇形の中で注意を要する疾患として Kasabach Merritt 現象を伴う疾患と乳児血管腫があげられる。前者は適切な処置を行わなければ生命予後に関わる点で、後者は自然退縮が期待される点で他の疾患と鑑別することが必要である。血管腫の中では Kaposiform hemangioendothelioma で Kasabach Merritt 現象が起りやすいことが知られており、その診断には HE 染色による通常の組織学的検索に加えて、GLUT-1、D2-40 による免疫組織化学的検索が有用である。特に GLUT-1 は特異性、感度ともに高い乳児血管腫のマーカーである。これらの鑑別の重要な疾患には病理組織学的検索は必須である。

参考文献(構造化抄録1-4)

1) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas

Hum Pathol, 2000;31:11-22

2) Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Mulliken JB, Liang MG, Archibald TH, Kozakewich HP. D2-

40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma. Mod Pathol 2005 18(11) 11454-1460

3) Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. Am J Surg Pathol 2004 28(5) 559-568

4) Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Tsuneyoshi M, Kage M, Fukunaga M, Ito T, Tada T, Izumi M, Shimazu K, Hirose T, Shimizu M. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. J Cutan Pathol 2006 33 492-497

【CQ15: 血管腫もしくは血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か?】

推奨グレード 診断に関する事項なので、評価なし

乳児において血液凝固障害を合併するのは乳児血管腫ではなく、カポジ型血管内皮細胞腫(Kaposiform Hemangioendothelioma, KHE)あるいはtufted angiomaと考えられている。血管奇形のうち、広範囲のvenous malformationやKlippel Trenaunay症候群等では血液凝固異常が見られることがあるが、拡張血管内における血栓形成に伴う局所凝固因子消費が主たる病態であり、血小板の減少はごく軽度で凝固因子に異常が認められる。Kasabach-Merritt現象は血管腫瘍内での血小板大量消費が主たる病態であり、血管奇形に生じる血液凝固異常とは自然経過も治療方針も異なるため、混同しないよう注意が必要である。

<解説>

Kasabach-Merritt現象とはKasabach-Merritt症候群の別称であり、1940年に初めて報告1)された症例と同様の症状を呈する病態を称した疾患概念である。Kasabach-Merritt現象という名称は、本疾患が独立した症状の組み合わせを意味する症候群ではなく、血管腫瘍内で生じている現象により引き起こされる病態であるため、1997年に症候群ではなく現象と呼称すべき、と提唱され2)それ以来使用されている。

KasabachとMerrittによる報告1)は、2ヵ月男児の左大腿に巨大な血管腫が発生し、病理学的にはspindle-shaped cellとcellular intercapillary tissueにより分けられた毛細血管群を特徴としており、放射線照射により治療したという内容である。Kasabach-Merritt現象を生じる血管腫瘍は病理学的に乳児血管腫とは異なると報告2,3)されて以来、Kaposiform Hemangioendothelioma(KHE)あるいはTufted Angioma(TA)において

Kasabach-Merritt 現象が発生し、乳児血管腫においては発生しないという expert opinion<sup>4)</sup> が一般的になっているが、報告の内容は『Kasabach-Merritt 現象を生じた血管腫瘍は乳児血管腫ではない』であって『乳児血管腫に Kasabach-Merritt 現象は生じない』ではないので、注意が必要である。

Kasabach-Merritt 症候群という名称で近年まで多くの報告がなされているが、報告の中には original の報告と同じ乳児期の異常な血管内皮細胞による腫瘍内での急性血小板消費による病状もあれば、成人例の広範囲な血管奇形に発生した慢性的な凝固因子消費による病状も含まれ、巨大血管腫と称する病態は均一のものではなく、そのため治療方針も報告により異なっている。近年これを是正する報告<sup>5)</sup> がなされ、広範囲の venous malformation や Klippel Trenaunay 症候群に生じる血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象とは異なる病態として対応を考えるという expert opinion が一般的になっている。

ただし、いずれの報告も Mulliken JB を中心とする Boston と、Enjolras O を中心とする Paris からの報告が引用されており、RCT や Cohort study は存在していない。

その点で case series や expert opinion の域を出ず、エビデンスレベルは V ないし VI と評価される。

『血管腫もしくは血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か?』という CQ に対する回答は『科学的根拠を持って、異なる』と言えるわけではないが、『科学的根拠は高いわけではないが、Kasabach-Merritt 現象が生じている血管腫瘍は乳児血管腫ではなく、血管奇形に合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象と呼称しない方が適切』と考えられた。

#### 参考文献

- 1) Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child.* 1940;59: 1063-1070. (ケースレポート エビデンスレベル V)
- 2) Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:1377-1386. (ケースシリーズ エビデンスレベル V)
- 3) Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangioma. *J Pediatr.* 1997;130(4):631-640. (ケースシリーズ エビデンスレベル V)
- 4) Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RAB, Mihm M. Case 13-2004: A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia. *N Engl J Med* 2004;350:1764-75. (ケースレポート エビデンスレベル

V)

5) Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:243-51. (ケースシリーズ エビデンスレベル V)

【CQ16. 乳児血管腫および血管奇形における潰瘍形成に有効な治療法は何か?】

<推奨文>

①抗生剤局所投与、抗生剤全身投与②ドレッシング剤は推奨される (C1) が、③レーザー治療、④ステロイドは推奨されない (C2)。

⑤血小板由来成長因子製剤は症例の集積が少なく、判断不能である。

<解説>

Chamlin ら<sup>1)</sup> の 1096 例の幼児血管腫患者を対象に多施設での前向きコホート研究における横断分析によると、出血があるなしを含めた潰瘍合併例は 173 症例 (15.8%)、年齢の中央値は 4.0 ヶ月、(SD 値 8.5、平均 6.6 ヶ月)で、潰瘍性血管腫患者(中央値 3.5 か月、平均 3.98 ヶ月)は初診時年齢が非潰瘍血管腫患者より有意に低かった。

部位は 71 例中 21 例 (30%) が下口唇、100 例中 25 例 (25%) が頸部、93 例中 46 例 (50%) が肛門性器部位であり、上眼瞼は統計的に最も潰瘍化しにくい (p=0.0140)。

局在では、混合性 (mixed) では潰瘍のものが有意に多く、形態解析では潰瘍血管腫は分画的 (segmental) が多かった。

出血は 78 病変 (41%) であり、軽度 56 病変 (29%)、中等度 11 病変 (6%)、高度 4 病変 (2%)、高度出血は 3 病変が四肢、顔面が 1 病変、2 症例で家庭での出血。2 症例は臨床的に重篤な出血であり入院輸血を必要とした。

潰瘍時の stage は初期増殖期が 67 病変 (35%)、平坦期が 43 病変 (22%)、退縮期が 24 病変 (13%) であった。

潰瘍を伴う血管腫は治療を必要とし (OR=6.86,95% CI 3.70-12.71, p<0.0001)、潰瘍合併のない血管腫は臨床的に経過観察 (OR=19.01,95% CI 11.23-28.88, p<0.0001) であった。

潰瘍性血管腫は創傷ケア、パルス色素レーザー (OR=2.03,95% CI 1.19-3.46, p<0.0091) が行われる傾向があり、非潰瘍血管腫は局所糖質ステロイド投与 (OR=2.57,95% CI 1.49-4.43, p<0.0007)、切除術 (OR=2.04,95% CI 1.08-3.86, p<0.0286) が行われる (エビデンスレベル IV a)。

<治療法>

①抗生剤局所投与、抗生剤全身投与、②ドレッシング剤、③レーザー治療 (ダイレーザー、アルゴン、

NdYAG、KTP)、④ステロイド、⑤血小板由来成長因子製剤などが挙げられる。

抗生剤の局所投与および／もしくは全身投与：推奨グレード C1

Kimら2)は潰瘍化した血管腫に対して、抗生剤外用を40例に投与し、better 37例(92.5%)、worse 0例、no change 3例(7.5%)で、抗生剤全身投与を26例に行い、better 24例(92.3%)、worse 2例(7.7%)、no change 0例と報告した(エビデンスレベルV)。

Wananukulら3)は、41例の潰瘍化した血管腫に対して、抗生剤外用および／もしくは抗生剤全身投与を行い、19例(46%)が改善した(エビデンスレベルV)。

治癒に要する日数として、Pandey4)らは潰瘍形成した608例に対し外用抗生剤軟膏(ムピロシン、フジジン酸、シソマイシンもしくはメトロニダゾール)を、さらに10cm<sup>2</sup>を超える病変には全身投与(アモキシシラブ20-40mg/kg/day)を投与したところ、superficial 32.63 ± 13.06日、mixed 42.89 ± 19.89日、extensive 57.03 ± 16.12日、全体の平均は40.09 ± 19.41日で3グループに有意差を認めた(p < 0.05)。かれらはまた10cm<sup>2</sup>より大きい病変で治癒にかかる期間は10cm<sup>2</sup>より小さい病変より有意に長かった(p < 0.05)とも報告している(エビデンスレベルIVb)。

ドレッシング剤：推奨グレード C1

Kimら2)は、25例に創傷被覆材を用い、better 23例(92%)、worse 0例、no change 2例(8%)であった。Oranjeら5)は8例にポリウレタンフィルムを貼付し、全例で速効性の疼痛改善と1～2ヶ月での潰瘍の治癒を認めた。Baulandら6)は、非固着性抗生剤含有創傷被覆材は41例で用い、26例(63.4%) good, 5例(12.2%) moderate, 10例(24.4%)あまり変化なしと報告した(エビデンスレベルV)。

レーザー治療：推奨グレード C2

1980～90年代はアルゴン、NdYAG、KTPなどの報告があるが、近年は主にダイレーザーを中心とした報告が中心である7,8,9,10)。

Morelliら7)は潰瘍形成した血管腫37例に対しダイレーザー照射(STPL1b<sup>®</sup>、キャンデラ社、波長585nm、スポットサイズ5-7mm、照射パワー5-6.8J/cm<sup>2</sup>、パルス幅0.45msec)を行い、潰瘍が治癒するまでの照射回は、26例(68%)で1回、8例(21%)で2回、初回レーザー治療から潰瘍治癒までの期間の平均は2.84 ± 0.22週であったとした(エビデンスレベルV)。

Lacourら8)も同様の機器を保存的治療に抵抗性の潰瘍化した血管腫8例に照射し、治癒が促進されたと報告している(エビデンスレベルV)。

Davidら9)は78例にダイレーザー照射(Cynosure社PhotoGenica V<sup>®</sup>、波長585nm、スポットサイズ5-7mmで、照射パワー5-6.8J/cm<sup>2</sup>、パルス幅0.3-0.5msec)

を行い、72例(92.3%)においてレーザー治療単独での有効性を報告した(エビデンスレベルV)。

Michel10)は(Dermobeam 2000<sup>®</sup> クーリング付き595nm、10%のオーバーラップで2パス照射、スポットサイズ7mm、照射パワー4-8J/cm<sup>2</sup>)1もしくは2回の照射で12例中10例の患者で疼痛が消失した(エビデンスレベルV)。

一方で、Kimら2)はパルスダイレーザーを22例に照射し、better 11例(50%)、worse 1例(4.5%)、no change 4例(18.2%)であり、増殖期5例で照射後に潰瘍ができたと報告し、注意喚起している(エビデンスレベルV)。

有効性が示される一方で、乳児血管腫に対するレーザー治療の副作用としての潰瘍化の報告もあり、潰瘍化した乳児血管腫に対する治療法として推奨されるものではない。

ステロイド：推奨グレード C2

潰瘍に重点を置いたステロイド治療の報告はない。Kimら2)は7例にステロイド局所注射を行い、better 4例(57.1%)、worse 1例(14.3%)、no change 1例(14.3%)、一方、ステロイド全身投与は22例でbetter 16(72.7%)、worse 1(4.5%)、no change 5(22.7%)であったとし、病変を小さくさせるには有効としている(エビデンスレベルV)。遺伝子組換え型ヒト血小板由来増殖因子外用製剤：推奨グレード なし

0.01%becaplermin(Regranex<sup>®</sup>)は1997年FDAで認可された糖尿病性足潰瘍治療剤である。潰瘍化した血管腫にはSugarmanら12)が1例を、Metzら13)が8例での有効性を報告しているが、症例の集積が少なく、有効性については判断不能である(エビデンスレベルV)。

参考文献

- 1) Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mancini AJ. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 151: 684-689, 2007.
- 2) Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 44. 962-72.2001.
- 3) Wananukul S, Chatproedprai S. Ulcerated hemangiomas: clinical features and management. *J Med Assoc Thai*. 85. 1220-5. 2002.
- 4) Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gopal SC, Gupta DK. Conservative management of ulcerated haemangioma--twenty years experience. *Int Wound J*. 6: 59-62, 2009.
- 5) Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, Devillers AC, de Laat PC, Madern GC. Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with a polyurethane film.

Dermatology. 200. 31-34.2000.

6) Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PNMA, Spauwen P HM. Management of haemangiomas of infancy: A retrospective analysis and treatment protocol. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 42, 86-91. 2008.

7) Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas infancy. Arch Pediatr Adolesc Med 148: 1104-05, 1994.

8) Lacour M, Syed S, Linward J, Harper JJ. Role of pulsed dye in the management of ulcerated capillary hemangiomas. Arch Dis Child. 74: 161-63, 1996.

9) David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. Br J Plast Surg. 56: 317-27, 2003.

10) Michel JL. Treatment of hemangiomas with 595 nm pulsed dye laser dermobeams. Eur J Dermatol. 13: 136-41, 2003.

11) Ho NTC, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. J Am Acad Dermatol. 56: 63-68, 2007.

12) Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. Arch Dermatol. 140: 867-870. 2004.

13) Sugarman JL, Mauro TM, Frieden I. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. Arch Dermatol. 138: 314-316. 2002.

【CQ19. 乳児血管腫において早期治療をおこなうべきものはどのような病変か（切除を含む）？】

早期治療を必要とする乳児血管腫としては、「重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変」もしくは「未治療の場合整容面で醜状を残す恐れがある病変」が挙げられ、前者は“alarming hemangioma”や“life-threatening hemangioma”と表現されることもある。

重要臓器や感覚器官に影響を及ぼす恐れのある病変

「巨大病変によるうっ血性心不全」、「気道病変」、「出血を伴う潰瘍形成」、「眼瞼眼窩病変での視性刺激遮断弱視、斜視、乱視」、「両側の耳下腺病変に伴う外耳道閉鎖」があり、積極的な治療を要する。Enjolrasら1)はこのような病変が経験した皮膚血管腫の約10%程度と推察している（エビデンスレベルVI）。

うっ血性心不全

症状・徴候としては、成長障害、体重増加不良、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、哺乳の低下等があらわれる。Enjolrasら2)は皮膚病変を伴う25例の alarming

hemangiomaを報告した。全例でステロイドを使用し、治療開始は1～7カ月で、治療期間は7日～12カ月であった。重度の成長障害は15例で認め、うち2例は長期のステロイド治療を行っていない症例であった。3例が肝血管腫を伴い死亡し、8例で心不全を併発したと報告している（エビデンスレベルV）。Boonら3)は、23例の肝血管腫のうち、19例（83%）が「肝腫大」、「うっ血性心不全」、「貧血」の3徴を16週以内に生じ、17例では多発皮膚血管腫を認めたとしている。死亡は7例（18%）で、各々の治療別では、手術20%（2/10）、塞栓術43%（3/7）、ステロイド治療30%（3/10）、インターフェロン $\alpha$  2a 15%（2/13）であったとしている（エビデンスレベルV）。

気道病変

増殖期の早期に喘鳴、チアノーゼなどで発見されることが多く、未治療では重篤な状態となる。Orlowら4)によると“beard” distribution（あごひげ分布）を示す皮膚病変では、気道（声門）病変を合併することが多く（63%）注意喚起している（エビデンスレベルV）。診断は、MRIやCTアンギオグラフィー5)が有用とされるが、喉頭鏡など耳鼻科的な診断が必要となる。治療はステロイド、病変が縮小するまでの気管切開、炭酸ガスレーザーなどがある。

出血

Chamlinら6)は、192例の潰瘍化した血管腫のうち出血は78病変（41%）であり、このうち輸血を必要とする高度出血は2例であったとした（エビデンスレベルIV a）。Agestaら7)も、プレドニンでコントロール不能な大腿部の出血性潰瘍血管腫で輸血を必要とした症例を経験し、90%の部分切除で軽快したと報告している（エビデンスレベルV）。

眼瞼眼窩病変

血管腫の増大に伴って視軸を病変が覆うと視性刺激遮断弱視、外眼筋への病変浸潤に伴う斜視や筋錐体の圧迫による乱視を生じるとされ、早期の治療が望まれる。治療はステロイド治療がfirst lineとされ、全身および局所注射8)の報告がある（CQ51参照）。局所ステロイド注射は全身の副作用が生じにくい特長がある一方、網膜中心動脈の閉塞の報告が散見されるため注意を要する9,10)。手術療法は、原則としてステロイド治療に抵抗性の病変に対して行う報告が多い。Arnejaら11)は33例の眼窩周囲血管腫患者術前に比べ術後は乱視度数が有意に改善したと報告し（エビデンスレベルIV b）、Gehら12)は視力検査を術前後で施行した12例中9例で術後に視力の改善を認めたとしている（エビデンスレベルV）。Claudeら13)は67例で弱視は67%→22%、乱視は66%→31%、斜視は26%→18%に改善したと報告している（エビデンスレベルV）。外科的切除と凍結療法を組み合わせた報告もある14)。退縮期に入っても残存する線維脂肪組織が視軸を遮ったり、乱視を生じたりする

こともあることから、このような症例では積極的に手術を行う必要がある。また視能訓練も必要とされる。

#### 耳下腺

外耳道狭窄や耳介変形を認めることがある。Greeneら15)は100例の耳下腺血管腫で30%は無症候性で治療を行わなかったが、残りは潰瘍形成、外耳気道閉塞や心不全など薬物治療を要したとしている。病変退縮後に手術を行ったのは27例であった(エビデンスレベルV)。

#### 手術療法

前述の眼瞼眼窩病変や、潰瘍形成病変16)や出血などで検討される。

未治療の場合整容面で醜状を残す恐れがある病変レーザーや手術療法が検討されるが、このCQでは手術について言及する。早期手術の手術を行う場合、「切除が不可避であるか?」「手術を延期しても瘢痕は同じであるか?」「瘢痕は容易に隠れるか?」などを検討する必要がある17)(エビデンスレベルVI)。Mcheikら18)は31例の顔面頸部血管腫患者(平均年齢30ヶ月)に手術療法を行い、外科医による術後整容面の評価がvery good 20%、good 66%、fair 14%で、親の評価はvery good 24%、good 62%、fair 14%であったとした(エビデンスレベルV)。Watanabeら19)は年齢24ヶ月までの日本人の頭蓋顔面領域乳児血管腫32症例に手術療法を行い、整容面での評価で4段階評価を行って、全症例の81.2%、眼瞼症例の95%がgood以上であったと報告している(エビデンスレベルV)。

切除の方法として、Mullikenら20)は25例の血管腫に対し、病変を円形に切除して吸収糸で真皮を連続縫合して巾着縫合を行い、術前に比べ術後は長さ、幅、面積、幅/長さ比の4項目全てにおいて有意に減少したと報告した(エビデンスレベルIVb)。Wuら21)は32例39部位で追試を行い、原病変より瘢痕が短くなるとしているエビデンスレベルV)。Vlahovicら22)も14例に同様の方法を行い、通常のレンズ型切除+線状縫縮に比べ瘢痕が短くなることを報告している(エビデンスレベルV)。

#### 参考文献

- 1) Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas; Associations and management. *Pediatrics. Pediatr Dermatol* 14: 174-9, 1997.
- 2) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 85(4):491-8, 1990.
- 3) Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz RAB, Folkman J, Mulliken JB. Hepatic vascular anomalies in infancy: Atwenty-seven-year experience. *J Pediatr*. 129: 346-54, 1996.
- 4) Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution.

*J Pediatr*.131, 643- 6 1997.

- 5) Perkins JA, Duke W, Chen E, Manning S. Emerging concepts in airway infantile hemangioma assessment and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 141, 207-12 2009.
- 6) Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Mancini AJ. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 151: 684-689, 2007.
- 7) Agesta N, Boralevi F, Sarlangue J, Vergnes P, Grenier N, Leaute-Labreze C. Life-threatening haemorrhage as a complication of a congenital haemangioma. *Acta Paediatr*. 92: 1216-1222, 2003.
- 8) Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg*. 76:517-526. 1985.
- 9) Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ. Bilateral retinal embolization associated with intralesional steroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 30: 459-67, 1989.
- 10) Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg*. 17: 229-231, 1986.
- 11) Arneja JS, Mulliken JB. Resection of amblyogenic periocular hemangiomas: indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 125: 274-281, 2010.
- 12) Geh JL, Geh VS, Jemec B, Liasis A, Harper J, Nischal KK, Dunaway D. Surgical treatment of periocular hemangiomas: a single-center experience. *Plast Reconstr Surg*. 119(5):1553-62. 2007.
- 13) Claude O, Picard A, O'Sullivan N, Baccache S, Momtchilova M, Enjolras O, Vazquez MP, Diner PA. Use of ultrasonic dissection in the early surgical management of periorbital haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 61: 1479-85, 2008.
- 14) Tronina SA, Bobrova NE, Khrineko VP. Combined surgical method of orbital and periorbital hemangioma treatment in infants. *Orbit*. 27: 249-57, 2008.
- 15) Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg*. 113: 53-60, 2004.
- 16) Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PNMA, Spaun P HM. Management of haemangiomas of infancy: A retrospective analysis and treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 42, 86-91 2008.
- 17) Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular

anomalies. *Curr Probl Surg*. 37: 519-84, 2000.

18) Mcheik JN, Renauld V, Dupont G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of hemangioma in infants. *Br J Plast Surg*. 58: 1067-1072, 2005.

19) Watanabe S, Takagi S, Sato Y, Hosaka Y. Early surgical intervention for Japanese children with infantile hemangioma of the craniofacial region. *J Craniofac Surg*. 20: 707-709, 2009.

20) Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg*. 109: 1544-1554, 2002.

21) Wu JK, Rohde CH. Purse-string closure of hemangioma: Early results of a follow-up study. *Ann Plast Surg*. 62: 581-85, 2009.

22) Vlahovic A, Simic R, Kravljanac D. Circular excision and purse-string suture technique in the management of facial hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 71:1311-5, 2007.

## 【CQ21 血管奇形に対し、切除術は有用か?】

<回答>

毛細血管奇形に対し、切除術は治療の第一選択ではないが、レーザー治療が無効な病変、出血を繰り返す病変、肥大をきたした病変などには、切除術が有用である。また難治性潰瘍が生じ、悪性化が疑われる症例には、生検、切除術が必要である。

静脈奇形では、小さな病変や、重度の出血や潰瘍を伴う病変、既に肥大化した病変などに、切除術は有用と考えられる。また、硬化療法後に組織壊死が生じた場合、切除・再建術が必要になる。

動静脈奇形の根治にはシャントの完全除去が必要で、他の方法に比べ、シャントの除去が確実な塞栓+切除術は有用と言える。動静脈奇形は Schöbinger の stage II から III になると、急速に増大し、完全切除が困難になることが多いので、できるだけ早期の切除が望まれる。また、深い潰瘍や骨露出を伴う病変、広範な壊死を認めた症例には、切除・再建術が必要である。

リンパ管奇形の治療では、限局性病変に対し、確実な除去という意味で切除術は有用と考えられる。不完全切除は再発を招くが、舌・口腔底などでは、機能的意味で減量手術の有用性があると考えられる。

推奨度

条件つきC1

<解説>

毛細血管奇形：毛細血管奇形の治療の第一選択としては、色素レーザー治療が一般的とされるが、レーザー治療が無効な症例、出血を繰り返す症例、肥大を来たした症例などには、切除術が有用とされる(1-4)。また皮下に血管脂肪腫を伴う毛細血管奇形には、レーザー治療が

無効で、切除術が必要とする報告もある5)。この他、毛細血管奇形内に悪性腫瘍が生じたという報告があり、難治性潰瘍が生じ、悪性化が疑われる症例には、生検の上、切除術が必要という指摘が多い(6-8)。

静脈奇形：静脈奇形に切除術と硬化療法のどちらが有用かは一概に言えないが、小さくて完全切除できる静脈奇形に対しては、切除手術は有用とされる(1, 9, 10)。完全切除できない場合は再発が多く、硬化療法を併用することが多い。また、皮膚欠損を伴う静脈奇形や、重度の出血や潰瘍を伴う静脈奇形、既に肥大化した静脈奇形などに対しては、切除術は有用とされる。さらに、硬化療法後に広範な組織壊死を生じた場合は、切除・再建術が必要になる(1, 11, 12)。

動静脈奇形：動静脈奇形の根治にはシャントの完全除去が必要で、部分除去に終わると再発が必至とされる。また単独の栄養血管の結紮や塞栓は、病変の再発増大を招き無効であるとする文献が多い(10, 13, 14) 硬化療法の有用性を報告するものは多いが、硬化療法と切除術を比較した報告は少ない。加地らは、頭頸部の動静脈奇形の治療で、Schöbinger の病期分類の改善度、再発までの期間を比較した結果、不完全切除にもかかわらず、手術が最も良好であったとしている(15)。動静脈シャントの除去の意味で、手術は塞栓術や硬化療法より確実と言える。Kohout は、Schöbinger の stage I と II の初期は完全切除が比較的容易で、stage II から III になると、急速に増大し、完全切除が困難になることも多いので、できるだけ早期の切除が望まれるとしている(16)。しかし、stage I では診断が不確実で進行の予測もつきにくく、不完全切除や、術後の形態の悪化が問題で、切除の決定が難しいとしている。また、深い潰瘍や骨露出を伴う病変は切除、再建術が必要とされる(17)。さらに、硬化療法で縮小が認められない症例や、広範な壊死を認めた症例も切除術が必要とされる(1, 18)。眼窩内動静脈奇形には、眼窩内容除去術が必要とする報告もある(19)。

リンパ管奇形：リンパ管奇形の治療には、圧迫、レーザー治療、硬化療法、切除術の報告がある(1, 10)が、治療法間の比較が難しく、切除手術が最も有用とは言えない。ただし、限局性病変に対しては、その確実な除去という意味で、切除手術は有用と言える。不完全切除は再発を招くが、舌・口腔底などでは、機能的意味で減量手術の有用性を指摘する意見がある。

参考文献(構造化抄録フォームあり)

1) Van Aalst JA, Bhuller A, Sadove AM Pediatric vascular lesions. *J Craniofac Surg*. 2003; 14: 566-583.

2) Bridger GP, Baldwin M. Microvascular free flap in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116: 85-87.

11) 秋田定伯. 血管奇形の治療戦略. 静脈奇形の硬化療法—硬化剤の選択について—. *形成外科*. 2009; 52:

1161-1171.

3) Zide BM, Glat PM, Stile FL, Longaker MT. Vascular lip enlargement: Part II. Port-wine macrocheilia--tenets of therapy based on normative values. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100: 1674-1681.

4) Lapidoth M, Ben Amitai D, Feinmesser M, Akerman L. Capillary malformation associated with angioliopoma: analysis of 127 consecutive clinic patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9: 389-392.

5) 細川僚子, 山本奈緒, 貴志和生, ほか. 血管腫に対するドライアイス療法およびレーザー治療に伴って出現した基底細胞癌. *臨床皮膚科.* 2007; 61: 999-1001.

6) 若松信吾, 佐々木健司, 野崎幹弘. 雪状炭酸圧抵療法およびアルゴンレーザー治療を受けた単純性血管腫上に発生した基底細胞癌の1例. *形成外科.* 1984; 27: 45-50.

7) 塗 隆志, 上田晃一, 大場創介. 顔面単純性血管上に生じた悪性腫瘍の3症例. *日形会誌.* 2008; 28: 77-80.

8) 陳 明庭. 硬化療法による静脈奇形の治療. *PEPARS.* 2006; 9: 57-65.

9) Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, et al. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91: 1216-1230.

10) Madsen JR, Robertson RL, Bartlett R. Surgical management of cutis aplasia with high-flow sinus pericranii. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 28: 79-83.

12) 坂本好昭, 緒方寿夫, 彦坂 信ほか. 頬骨海綿状血管腫の1例. *形成外科.* 2009; 52: 959-966.

13) 稲川正一, 小宮山雅樹. 血管—その病変と治療—AVMに対する塞栓術の手技と実際. *PEPERS.* 2006; 9: 43-48.

14) 横尾和久, 西堀公治, 河野鮎子ほか. 血管奇形の治療戦略—頭頸部動静脈奇形の外科的治療—塞栓術と切除再建術—. *形成外科.* 2009; 52: 1201-1208.

15) 加地展之, 尾崎峰, 成島三長ほか. 血管奇形の治療戦略—頭頸部動静脈奇形の治療戦略—. *形成外科.* 2009; 52: 1183-1192.

16) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102: 643-654.

17) 古川洋志, 山本有平. 血管奇形の治療戦略—四肢・体幹部動静脈奇形の治療戦略—. *形成外科.* 2009; 52: 1193-1199.

18) Chen MT, Horng SY, Yeong EK, et al. Treatment of high-flow vascular malformations in the head and neck with arterial ligation followed by sclerotherapy. *Ann*

*Plast Surg.* 1996; 36: 147-153.

19) Matsuo T, Yanai H, Sugiu K, et al. Orbital Exenteration After Transarterial Embolization in a Patient with Wyburn-Mason Syndrome: Pathological Findings. *Japanese Journal of Ophthalmolog.* 2008; 52: 308-313.

【CQ24 動静脈奇形の切除に際し、皮弁形成術による血行改善は再発を抑制するか?】

<回答>

動静脈奇形の切除に際し、皮弁形成術による局所の血行改善が再発を抑制するかは、明らかでない。

推奨度

C2

<解説>

動静脈奇形の切除後の再建に、有茎または遊離皮弁を用いることで、切除部の疎血状態を改善し、再発を防止するのではないかという意見は数多くあるが、皮弁形成術の血行が明らかに再発を抑制したという報告はない(1-18)。Tark は、顔面頭皮の動静脈奇形3例で、切除+遊離前腕皮弁形成術を施行し、切除時と皮弁形成術後4カ月の近隣の組織を検討して、皮弁形成後、大きな血管の消失を認めたとしている(19)が、症例数が少なく、標本の採取部の影響もあるため、今後の検討を要すると思われる。一方、頭頸部の動静脈奇形13例に塞栓+切除術を施行した横尾の報告では、完全切除後に遊離皮弁形成術を施行した1症例で、1年5カ月後に再発・増大を認め、遊離皮弁が再発を抑制するとは言えないとしている(20)。動静脈奇形では不完全切除で再発が起きるとされ、完全切除の重要度は高い。皮弁形成術を併用することで、切除が十分行えるために再発を抑制するのか、皮弁の血行によって疎血状態を防ぎ、再発を抑制するのかは明らかでない。シャントの存在が動静脈奇形の本態である以上、再発を見た場合、シャントの残存が原因と考えるべきであろう。

参考文献(構造化抄録フォームあり)

1) Hurwitz DJ, Kerber CW. Hemodynamic Considerations in the Treatment of Arteriovenous Malformations of the Face and Scalp. *Plast Reconstr Surg.* 1981; 67: 421-434.

2) 浦山博, 竹村博文, 大竹由美子ほか. 軟部組織の先天性動静脈瘻・血管腫の外科治療. *日臨外医学会誌.* 1992; 53: 329-332.

3) Koshima I, Soeda S, Murashita T. Extended Wrap-Around Flap for Reconstructive of the Finger with Recurrent Arteriovenous Malformation. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91: 1140-1144.

4) Warwick, D J ; M A Milling. Growth of a vascular malformation into a cross-finger flap. *Br J Clin Pract.*

1993; 47: 48.

5) 浦山博, 原田猛, 川瀬裕志ほか. 軟部組織の動静脈瘻・血管腫の外科治療. 小児外科 25(4) 415-419, 1993.

6) Yamamoto Y, Ohura T, Minakawa H, et al. Experience with arteriovenous malformations treated with flap coverage. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94: 476-482.

7) Chen MT, Horng SY, Yeong EK, et al. Treatment of high-flow vascular malformations in the head and neck with arterial ligation followed by sclerotherapy. *Ann Plast Surg.* 1996; 36: 147-153.

8) Righi PD, Bade MA, Coleman JJ, Allen M. Arteriovenous malformation of the base of tongue: case report and literature review. *Microsurgery.* 1996; 17: 706-709.

9) 山本有平, 杉原平樹, 皆川英彦ほか. 超低体温体外循環法を併用した顔面の巨大動静脈奇形の治療経験. 日形会誌. 1996; 16: 863-871.

10) Domp Martin AD, Labbé MT, Barrellier J, Théron. Use of a regulating flap in the treatment of a large arteriovenous malformation of the scalp. *Br J Plast Surg.* 1998; 51: 561-563.

11) Minami A, Kato H, Hirachi K. Complete removal plus dorsalis pedis flap for arteriovenous malformation in the hypothenar region. *J Reconstr Microsurg.* 1998; 14: 439-443.

12) 梶原典正, 生田義和, 石田治ほか. 手の先天性動静脈瘻の治療経験. 日手会誌. 1999; 15: 758-761.

13) Bradley JP, Zide BM, Berenstein A, et al. Large Arteriovenous Malformation of the Face: Aesthetic Results with Recurrence Control. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103: 351-361.

14) 光嶋勲, 高橋義雄, 難波祐三郎ほか. 動静脈奇形の部位別治療. 形成外科. 2001; 44: 665-673.

15) Lu LI, Chen DJ, Chen HC, Coessens B. Arteriovenous Malformation Involving the Thumb and Hand: Radical Excision and Reconstruction of Multiple Components. *Ann Plast Surg.* 2002; 49(4): 414-418.

16) Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, et al. Free perforator flap for the treatment of huge arteriovenous malformations in the head and neck regions. *Ann Plast Surg.* 2003; 51: 194-199.

17) Lam SM, Dahiya R, Williams III EF. Management of the arteriovenous malformation. *Arch Facial Plast Surg.* 2003; 5: 334-7.

18) 渡邊彰二. 血管奇形の外科的治療. PEPARS. 2009; 32: 23-29.

19) Tark KC, Chung S. Histologic change of

Arteriovenous Malformations of the Face and Scalp after Free Flap Transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106: 87-93.

20) 横尾和久, 西堀公治, 河野鮎子ほか. 頭頸部動静脈奇形の外科的治療—塞栓術と切除再建術. 形成外科. 2009; 52: 1201-1208.

【CQ35 リンパ管奇形に対する硬化療法は有効か? (リンパ管奇形に対する硬化療法において OK-432(ピシバニール)は他の硬化剤よりも有効か?)】

<推奨>

リンパ管奇形に対して硬化療法は有効であり、大きな嚢胞成分を持つ病変では良好な縮小効果が期待できる。硬化剤の種類による治療効果の違いは現時点では明確になっていない。

Grade C1

<解説>

リンパ管奇形は疼痛、腫脹、機能障害などが問題となり、治療として従来切除術が行われてきたが、硬化療法への報告も数多く認められる。硬化療法には OK-432 を用いた報告が最も多く、1987 年の Ogita らの報告 (1) 以後 OK-432 を使用した治療報告が多数認められる。2009 年には OK-432 を使用した硬化療法の治療成績の review が報告され (2)、5 症例以上の英語文献で microcystic-macrocystic の分類を使用し、1 年以上経過観察が行われており、さらに OK-432 による硬化療法が初回治療として施行されている 10 文献の治療成績がまとめられている。これによると、111 例の Macrocystic LM (嚢胞径が 1cm 以上) の治療成績は、98 例 88% が Excellent (90% 以上の縮小)、9 例 8% が Good (50-90% の縮小)、4 例 4% が Poor (50% 以下の縮小) であった。48 例の Microcystic LM (嚢胞径が 1cm 以下) の治療成績は、13 例 27% が Excellent、16 例 33% が Good、19 例 40% が Poor であった。Macrocystic LM では著明な縮小効果を認める症例が多く、硬化療法は有効であると言える。これらの文献には Microcystic LM と Macrocystic LM の混在した Mixed lesion を分類しているものもあるが、その定義にばらつきがあるため Mixed lesion に関する治療成績は含まれていない。この review に含まれていない文献で、嚢胞の大きさによる治療成績を示したものが 5 文献あり (3-7)、Macrocystic LM において縮小率 88.9-94%、Microcystic LM において 0-68% とやはり大きな嚢胞成分を持つ病変では特に良好な縮小を示している。

OK-432 を使用したリンパ管奇形の硬化療法の治療成績を review した文献はもう一つあり (8)、13 文献に対して Random-effects modeling を用いた解析を行い、全体の治療成績は 43% が Excellent、23.50% が Good であったと報告している。これにはブレオマイシンを使用した硬化療法の治療成績も review されており、6 文献に対して