

Random-effects modeling を用いた解析を行った結果、35.20%が Excellent、37.10%が Good であった。

他の硬化剤としてエタノールが用いられているが、英語文献で治療成績を明確にしたものは認められない。佐々木 (9) はエタノールを使用し Macrocystic LM において 96%、Microcystic LM において 24%に有効であったと報告している。ドキシサイクリンを使用した硬化療法では、Burrows ら (10) は 5 point Likert scale を用いて病変の大きさ、症状の改善について評価している。縮小の程度が > 90%を 5 点、60-90%を 4 点、25-50%を 3 点、< 25%を 2 点、< 0%を 1 点とし、症状改善や満足度に関しては患者アンケートにて Excellent が 5 点、Good が 4 点、Fair が 3 点、Minimal or No response が 2 点、Worse を 1 点として評価している。Macrocystic LM は縮小に関して 4.7 点、症状改善に関しては 4.8 点と良好な治療効果を呈し、Microcystic LM では縮小に関して 3.5 点、症状改善に関して 4.0 点であった。

他にも日本では入手困難な硬化剤による治療報告もあるが、いずれの硬化剤を使用してもリンパ管奇形に対する硬化療法はそれぞれ高い治療効果を認めている。しかし、硬化剤による治療効果の違いを比較したランダム化比較試験は無く、いずれの硬化剤がリンパ管奇形の治療に最も有用であるかは明確にはなっていない。

リンパ管奇形は頭頸部に多く、硬化療法の有害事象として眼球突出、気管狭窄が報告されており、眼や気道に近接する病変の治療に際しては特に慎重な対応が必要である。プレオマイシンを使用した硬化療法後に肺合併症による 2 例の死亡例がみられるが、硬化療法との関連は明確にはなっていない (CQ41 参照)。

リンパ管奇形に対する硬化療法はその治療効果と硬化療法後の切除への影響の少なさから第一選択の治療法であるという意見もある (2,3,6,8)。しかし、硬化療法のみでは治療効果に限界があり、効果不良な症例では切除を含めた他の治療方法を検討する必要がある。

参考文献

- 1) Ogita S, Tsuto T, Tokiwa T, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987; 74(8):690-1.
- 2) Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg* 2009; 20(4):1159-62 (エビデンスレベル V)
- 3) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994;29(6):784-5(エビデンスレベル V)
- 4) Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg*. 2007 42, 386-389(エビデンスレベル V)

- 5) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope* 2009;119(1):107-15(エビデンスレベル V)
- 6) Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim KH. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):120-3(エビデンスレベル V)
- 7) Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)-a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:184-97 (エビデンスレベル V)
- 8) Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(4):418-24 (エビデンスレベル V)
- 9) 佐々木 了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討 日形会誌 2005; 25:250-9 (エビデンスレベル V)
- 10) Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, Fishman SJ, Mulliken JB. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol* 2008; 6(3-4):209-16 (エビデンスレベル V)

【CQ37：静脈奇形に対する硬化療法は有益か?】

推奨グレード C1

<回答>

静脈奇形による疼痛、腫脹、機能障害などの改善に硬化療法は有用である。特に小さく、境界が明瞭な静脈奇形に対して硬化療法は有用と考えられる。

<解説>

静脈奇形は従来海綿状血管腫・筋肉内血管腫などと呼ばれてきた病変で、乳児血管腫とは異なる。静脈奇形は疼痛・腫脹・機能障害などが問題となり、治療法としては従来切除術が行われてきた。欧米では経皮的硬化療法の歴史は古く、1989年に Yakes ら 1) が静脈奇形に対するエタノール硬化療法を発表し、世界中で広く行われている。近年ではより低浸襲で機能・形態の温存が可能で繰り返して施行可能な硬化療法が広く行われるようになってきた。日本において硬化療法は保険適応ではない。静脈奇形に対する硬化療法の有用性を切除術やプラセボと比較検討した RCT (Randomized Controlled Trial) はない。

硬化剤としては無水エタノール 1-5)・ポリドカノール 3,6,7)・エタノラミンオレイト 8)・sodium tetradecyl sulfate (STS)2,9) などがあり、ポリドカノールは下肢静脈瘤・食道静脈瘤の硬化剤、エタノラミンオレイトは食道

静脈瘤の硬化剤として認可されている。STSは日本では発売されていない。それぞれの硬化剤で合併症に特徴がある。硬化剤の違いによる成績についてはRCTで比較された論文はみられない。近年ではポリドカノール、STSなどをCO₂あるいは空気と混ぜてフォームにして注入する方法が普及しつつある^{9,10}。硬化療法はエタノールを使用した場合、全身麻酔下に施行されることが多いが、ポリドカノール・エタノラミンオレイトを使用した場合は局所麻酔下に施行可能である(CQ40,41 参照)。

Berenguerら²)は静脈奇形40例に対してエタノール、STSを用いた硬化療法を施行し、治療後4週から8カ月(平均5カ月)の外観上の変化を評価し、30例(75%)で著明な改善あるいは治癒と評価され、10例(25%)で変化がないかあるいは軽度改善と評価された。患者への質問票による評価では、回答があった37例のうち、4例(11%)で治癒、10例(27%)ではほぼ正常になった、14例(38%)で著明に改善、5例(14%)で少し改善、4例(11%)で変化がないか悪化と回答した。

Cabreraら¹⁰)はポリドカノールフォームを用いた硬化療法を静脈奇形50例に施行し、46例(92%)で有益であったと報告した。その46例中18例(39%)では治療した静脈奇形は消失し、15例(33%)で50%以上の大きさの縮小が得られ、13例(28%)で50%未満の大きさの縮小が得られた。疼痛を訴えた39例のうち、25例(64%)で疼痛が消失し、14例(36%)で改善した。

佐々木ら³)は静脈奇形141例にエタノールあるいはポリドカノールを用いた硬化療法を施行し、術後病変の変化が定常状態となる時点、すなわち最終治療から6カ月以上経過した時点もしくは最終治療の直前の判定で、機能的症状の改善と肉眼的縮小度の両者を総合評価し、excellent 49例(35%)、good 59例(42%)、fair 14例(23%)であり、有効率77%であった。

硬化療法の効果が得られやすい静脈奇形について検討した文献は以下のとおりである。Goyalら⁴)は59例の静脈奇形に対してエタノールを用いた硬化療法を施行し、病変の大きさと患者の症状を評価し、35例(59%)でexcellent(臨床的な病変の消失)あるいはgood(有意な縮小と症状の改善)の結果であった。MRI上小さく(5cm以下)、境界明瞭な病変で治療効果が良好で、大きく浸潤性の病変で治療効果が不良であったと報告している。

Mimuraら⁷)は31例の静脈奇形に連続してポリドカノールを用いた硬化療法を施行し、経過観察可能(平均観察期間46カ月)であった29例中26例(90%)に疼痛の改善効果があったが、疼痛スコアが測定できた24例中50%以上の疼痛の改善効果が得られたのは16例(67%)で、小さく(10cm以下)、境界明瞭で、硬化剤の停滞が良い病変では疼痛を改善する効果が得られやすかったと報告している。

Yunら⁵)は158例の静脈奇形患者にエタノールを使用した硬化療法を施行した。患者の質問票で評価すると、症状、機能、整容の改善がそれぞれ28%、27%、34%で得られた。MRI、血液プールシンチを用いた画像評価では27%で著明な改善が得られた。質問票と画像検査を合わせた成績では16%の患者に治療による良好な反応が得られた。多変量解析にて、女性、直接穿刺造影で流出静脈の描出がないかあるいは遅れて描出されること、MRで境界明瞭な辺縁をもつことが良好な治療効果の独立予測因子であった、と報告している。

硬化療法の成績は文献によって様々である。その原因として評価方法の違いが挙げられる。評価項目が疼痛の改善か整容の改善かによって成績は異なり、これらを一括して治療効果をexcellent、good、fair、poorに分けて評価した文献が多いが、同一の基準にはなりにくい。また、評価者が治療医であるか、治療医以外の医療従事者であるか、患者であるかによって異なる。総合的な評価項目としてquality of life(QOL)が挙げられ、期待されるがまだ報告は少ない。また、小児患者では成長に伴い、静脈奇形も増大する傾向があり、症状が悪化しやすいと考えられる。短期成績か長期成績かによっても成績が大きく異なると考えられ、より長期的評価が求められる。今後硬化剤の違いによる硬化療法の成績の比較のためには評価方法の標準化、RCTが必要である。

参考文献

- 1) Yakes WF, Haas DK, Parker SH, Gibson MD, Hopper KD, Mulligan JS, Pevsner PH, Johns JC Jr, Carter TE. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. *Radiology*. 1989;170:1059-66. (エビデンスレベル V)
- 2) Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1-11. (エビデンスレベル IVb)
- 3) 佐々木了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法の臨床的検討. *日本形成外科学会雑誌* 25巻4号 250-259頁, 2005年. (エビデンスレベル V)
- 4) Goyal M, Casner PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology*. 2002;223:639-44. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, Do YS, Lee BB. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. *J Vasc Surg*. 2009;50:581-9. (エビデンスレベル IVb)
- 6) Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex-

guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *Dermatol Surg*. 2000;26:323-8.(エビデンスレベル V)

7) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, Iguchi T, Yasui K, Kimata Y, Kanazawa S. Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*. 2009;19:2474-80. (エビデンスレベル IVb)

8) Choi YH, Han MH, O-Ki K, Cha SH, Chang KH. Craniofacial cavernous venous malformations: percutaneous sclerotherapy with use of ethanolamine oleate. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:475-82. (エビデンスレベル V)

9) Tan KT, Kirby J, Rajan DK, Hayeems E, Beecroft JR, Simons ME. Percutaneous sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy for peripheral venous malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:343-51. (エビデンスレベル V)

10) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol*. 2003;139:1409-16. (エビデンスレベル V)

【CQ38：動静脈奇形に対する血管内治療(硬化療法・塞栓療法)は有効か?】

「限局性の症候性動静脈奇形の症状改善や術前処置に血管内治療は有効である。」

(推奨度 C1)

動静脈奇形(AVM)に対する血管内治療は、稀な疾患で施行施設に限られるため、文献の大半は少数例の症例報告で、一部の専門施設から症例集積が散見される。他治療と比較したコホート研究や無作為比較試験はなく、その有効性について高いエビデンスはないのが現状である。また、AVMの症状は部位・範囲・罹病期間により様々で、血管内治療の適応や方法も一定ではない。早期の限局性病変は根治切除が期待できるが、軽症例は必ずしも進行しないため保存的に観察される場合も多い。血管内治療は、疼痛・腫脹・潰瘍・出血・機能障害・醜態などの症状が進行あるいは顕在化した切除困難例において、これらの症状改善を目的として、単独治療あるいは手術と併用して行われる傾向がある(1,6-9,11-16)。

血管内治療は、経カテーテル的あるいは直接穿刺により、様々な塞栓物質・硬化剤を用いて行われる(→CQ41)。但し、結紮術同様、コイルによる流入動脈の近位塞栓はnidusへの側副路の発達を促すだけでなく、以後のカテーテル挿入を妨げるため行うべきではない(→CQ46)。不整形で凝集しやすいPVAやゼラチンスポンジなど粒状塞栓物質を用いた場合、効果は一時的なことが多

い(3)。粒子径が均一な球状のマイクロスフェアでより選択的なnidusの塞栓を行った報告もある(15)。しかし、nidusの長期的閉塞には動静脈短絡部から流出静脈側にかけて塞栓が必要との考えから、液状のn-butyl cyanoacrylate(NBCA)やエタノールを用いた報告が多い(8,9,11)。

頭頸部AVMでは、血管内治療単独で行う場合と、手術と併用される場合があり、部位によっては血管内治療が第一選択になり得る。

Kohoutらは、頭頸部AVM61例の治療法別の治癒率を検討し、塞栓術単独0%(0/4)、手術単独69%(9/13例)、両者併用62%(28/45)で、塞栓術単独での症状改善は一時的で数カ月単位だとしている(1)。Perskyらは、顎骨血管奇形31例(うちAVM26例)に対して、塞栓術単独で根治42%、改善16%、症状安定23%が得られたとしている(2)。Zhengらは、有症状の耳介AVM17例に対してエタノール塞栓術を行い、全例で症状は改善し、15例でSchobinger stageが低下したとしている(4)。Barnwellらは、頭皮AVF10例に対してNBCA/PVA/コイルなどを用いて塞栓術を行い、7例で治癒(2例手術併用)したとしている(5)。

一方、四肢・体幹AVMでは症状改善を目的として血管内治療が適応となる場合が多く、主にNBCAとエタノールの有効性を示した報告が多い。Wildusらは、四肢・骨盤AVM16例に対して、種々の塞栓物質を用いて選択塞栓術を行い、全例で症状は改善したとしている(7)。Whiteらは、四肢AVM20例(下肢9上肢11)に対して、主にNBCAによる塞栓術を行っているが、下肢の限局病変4例は塞栓術単独あるいは皮膚移植併用で症状改善を得たが、膝下3分枝全てに浸潤が及んだ5例は何れも膝切断に至ったとしている。一方、上肢11例はいずれも塞栓術単独あるいは切除併用で症状改善を得たとしている(8)。Tanらは、有症状四肢AVM13例に対してNBCA主体で塞栓術を反復し、3例で病変消失、5例で症状改善が得られたとしている(11)。Doらは、四肢・体幹AVM40例に対してエタノール塞栓術を行い、23例(58%)で症状消失、6例(15%)で改善が得られ、16例(40%)で治癒したとしている(9)。しかし、皮膚壊死・神経麻痺・感染・急性腎不全などを含む合併症を21例(52%)に認めたとしており、特にエタノールの使用には熟練を要する。(→CQ40)

以上より、限局性の症候性AVMの症状改善や術前処置に血管内治療は有効と考えられるが、個々の患者の病状によって適応や方法も異なるため、専門施設で集学的診療のもとに、熟練者により行われるべきである。

参考文献

1) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg*

- 1998;102:643-654. (エビデンスレベル V)
- 2) Persky MS, et al. Management of vascular malformations of the mandible and maxilla. The Laryngoscope 2003;113:1885-1892. (エビデンスレベル V)
- 3) Rodesch et al. Arteriovenous malformations of the dental arcades. The place of endovascular therapy: results in 12 cases are presented. J Craniomaxillofac Surg 1998;26:306-313. (エビデンスレベル V)
- 4) Zheng LZ, Fan XD, Zheng JW, Su LX. Ethanol embolization of auricular arteriovenous malformations: preliminary results of 17 cases. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30(9):1679-1684. (エビデンスレベル V)
- 5) Barnwell SL, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Hieshima GB. Endovascular treatment of scalp arteriovenous fistulas associated with a large varix. Radiology 1989;173:533-9. (エビデンスレベル V)
- 6) Ford EG, Stanley P, Tolo V, Woolley MM. Peripheral congenital arteriovenous fistulae: observe, operate, or obturate? J Pediatr Surg. 1992 Jun;27(6):714-9. (エビデンスレベル V)
- 7) Widlus DM, Murray RR, White Jr RI, et. Congenital arteriovenous malformation: tailored embolotherapy. Radiology 1988;169:511-516. (エビデンスレベル V)
- 8) White RI Jr, Pollak J, Persing J, Henderson KJ, Thomson JG, Burdge CM. Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol. 2000 Nov-Dec;11(10):1285-95. (エビデンスレベル V)
- 9) Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, Shin BS, Kim DK, Choo SW, Choo IW. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. Radiology. 2005 May;235(2):674-82. (エビデンスレベル V)
- 10) Cho SK, Do YS, Shin SW, et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. J Endovasc Ther 2006;13:527-38.
- 11) Tan KT, Simons ME, Rajan DK, Terbrugge K. Peripheral high-flow arteriovenous vascular malformations: a single-center experience. J Vasc Interv Radiol. 2004;15(10):1071-80. (エビデンスレベル V)
- 12) Rockman CB, Rosen RJ, Jacobowitz GR, et al. Transcatheter embolization of extremity vascular malformations: the long-term success of multiple interventions. J Vasc Surg 2003;17:417-423. (エビデンスレベル V)
- 13) Jacobowitz GR, Rosen RJ, Rockman CB, et al.

Transcatheter embolization of complex pelvic vascular malformations: results and long-term follow-up. J Vasc Surg 2001;33:51-55 (エビデンスレベル V)

14) Gomes et al. Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: use of alternate approaches. Radiology 1994;190:191-198. (エビデンスレベル V)

15) Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. J Vasc Interv Radiol 2002;13:1125-1133 (エビデンスレベル V)

16) Yakes WF, Haas DK, Parker SH, Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. Radiology 1989;170:1059-1066. (エビデンスレベル V)

【CQ40：血管奇形の血管内治療で起こりうる合併症とその対策は？】

血管奇形に対する血管内治療には、静脈奇形 (VM)・リンパ管奇形 (LM) に対する硬化療法と動静脈奇形 (AVM) に対する塞栓療法がある。合併症は主に、血管内治療共通のものとして硬化療法で用いられる硬化剤によるものと分けられる。いずれの合併症においても、保存的加療にて軽快する軽症のものから重篤な後遺症や生命危機なものまで含まれ、それぞれの特徴とその対策を熟知し、専門施設で施行することが重要である。

<血管内治療共通の合併症と対策>

疼痛、腫脹、紅斑、水疱、びらん、潰瘍、壊死、2次感染、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症 (DVT) / 肺塞栓症 (PE)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、溶血・横紋筋融解、筋拘縮、筋コンパートメント、神経障害、アナフィラキシー、造影剤アレルギーなど

対策：

局所の疼痛、腫脹は術後数日間続くが、多くは消炎鎮痛剤 (NSAIDs など) でコントロール可能である。症状が強い場合には低容量ステロイド (デキサメタゾン) の点滴または内服を行う。水泡やびらんが生じた場合には、ステロイド軟膏を塗布し創傷被覆材で保護する。2次感染の防止目的に、抗生剤投与も考慮される。局所腫脹や炎症波及によって生じる神経障害は多くは一過性であり、局所症状の軽快により改善する。Leeらは血管奇形 573例に対してエタノール硬化療法ないし塞栓療法 (NBCA、金属コイル、PVA) を行い、皮膚組織障害 11.9%、神経障害 8.6% に生じたが、多くが保存的に軽快したと報告している1)。

皮膚組織障害、神経・筋障害や血栓性静脈炎や DVT 形成などは薬剤の長時間停滞、周囲組織や正常血管への薬剤漏出や動脈への逆流による末梢循環障害が原因であるため、過度の血流遮断は避け、さらに硬化剤

注入直前に穿刺針が確実に病変内にあることを確認し、画像モニター下で過度の圧をかけずに注入することが望ましい。溶血による血尿（ヘモグロビン尿）が認められた場合は、十分な輸液と炭酸水素ナトリウム（メイロン）投与による尿アルカリ化を促す。ハプトグロビン投与については、生物由来製剤であることから特に小児に対しては慎重な使用が望まれる。筋コンパートメントの徴候がみられた場合は、減張切開を考慮するべきである。

筋内病変では、拘縮が生じうる。術後数日の安静後に積極的なリハビリテーションを行うことが望まれる。

術後に突然の胸痛、呼吸困難が生じた場合は PE を疑い、速やかに酸素投与を行い、動脈血ガス分析、造影 CT にて評価する。骨盤下肢領域で残存 DVT を認めるようであれば、必要に応じて一時的 IVC フィルター留置を考慮する。

また、頭頸部領域の血管奇形、とくに眼や気道に近接する病変に対する血管内治療では、局所腫脹による眼球突出や気道閉塞など重篤な合併症が報告されており 2)3)、迅速な対応が可能な専門施設での施行が望まれる。

<硬化剤別の合併症と対策>

無水エタノール：硬化剤の中では最も治療効果が高いが、非特異的な細胞固定作用を有し、組織浸透性が高く、合併症の頻度も最も高い。

Lee らによると 4)、VM に対するエタノール硬化療法における合併症の発生頻度は 12.4% (47/379 回) で、重症な合併症として、神経障害 5.7% (一過性 3.4%、不可逆性 2.3%)、DVT (5.7%)、PE (1.14%) と報告している。重篤 PE により術後 30 日以内に死亡した例 5) や舌 VM で術後著明な腫脹による気管圧排で長期挿管管理が必要となった例 6) も報告されている。無水エタノールに特徴的な合併症として、急性アルコール中毒、心肺虚脱があげられる 7)8)。急性アルコール中毒が出現した場合は十分な輸液と利尿を行い、アルコールの早期排出を促す。心肺虚脱は重篤な合併症である。エタノールによる肺動脈攣縮が原因と考えられているが、現時点では明らかにされていない。予防的対策として、エタノール注入極量を超えない (上限 1ml/kg) 9)、十分な輸液と利尿、ターニケットやバルーンカテーテル等によるエタノール流出コントロール、また大量流出が懸念される巨大病変においては Swan-Ganz カテーテルによる肺動脈圧測定など侵襲的モニタリングを視野にいれた慎重なマネージメントが望まれる 7)8)10)。

ポリドカノール：非イオン系界面活性剤に属する硬化剤で、主に VM に対する硬化療法の硬化剤として用いられている。エタノールやオルダミンに比し効果は劣るが上記合併症の頻度も低く、結膜や粘膜病変など特殊部位に対しても比較的 safely に使用可能である。稀であるが特徴的な重篤合併症として、低血圧、徐脈、可逆性心

停止 11) などが報告されている。これらは麻酔作用による心筋抑制が原因として考えられている。麻酔作用は血中濃度に比例するため、安易な高濃度大量注入は避けるべきである。

オルダミン (EO)：陰イオン系界面活性剤で、主に食道静脈瘤に対する硬化剤として用いられている。無水エタノールに比し組織浸透性は低く組織障害は少ないが、薬剤が大循環に還流した場合は、溶血による血尿、急性腎不全が生じる場合がある 12)。十分な輸液と炭酸水素ナトリウム (メイロン) 投与による尿のアルカリ化が望まれる。

OK-432 (ピシバニール)：LM に対する硬化療法の硬化剤として我が国で最も広く用いられている。A 群溶血性連鎖球菌の弱毒の自然変異株 (Su 株) をペニシリンで処理した薬剤であるため、既往にペニシリンアレルギーがある場合は禁忌である。他の薬剤と同様に、局所の腫脹、疼痛、紅斑、発熱などが起こりうるが、いずれも術後数日間で多くは自然軽快し、比較的副作用が少なく安全な薬剤とされている 13)。前述のとおり、頭頸部領域では眼球突出、顔面神経麻痺や気道閉塞など重篤な合併症に留意した慎重な対応が求められる 2)3)14)。プレオマイシン：抗腫瘍性抗生物質で、主に LM に対する硬化療法の硬化剤として用いられている。他の薬剤と同様に、局所腫脹と炎症を引き起こすが、少量使用ではほとんど副作用はないとされている。本薬剤の特徴的な合併症として肺線維症が有名であるが、現在までに血管奇形に対する硬化療法での報告例はない。一般的に肺線維症の発症リスクは容量依存性とされており、Sung らは、1 回投与量 1mg/kg 以下 (総投与量 5mg/kg 以下)、投与間隔は 2 週間以上あけることを推奨している 15)。現在までに 2 例の肺合併症による死亡例が報告されているが 15)、いずれも本薬剤との因果関係については証明されていない。

ドキシサイクリン：テトラサイクリン系の広域抗生物質である。主に LM に対する硬化療法の硬化剤として用いられている。他の薬剤と同様に、局所腫脹、炎症が起こりうるが、いずれも保存的加療で軽快する。テトラサイクリンの副作用として有名な小児の歯牙黄染は本薬剤では起こりにくく、比較的少量使用においても副作用は少ないとされる 16)。

<塞栓療法における手技的合併症>

経カテーテル的塞栓術における手技的な合併症として、穿刺部血腫やカテーテル・ガイドワイヤー操作による血管攣縮、血管内膜損傷や穿孔、塞栓物質 (無水エタノール、NBCA など) の正常血管への溢流による末梢循環障害や組織障害、全身性 (上記共通合併症)、NBCA 特有のものとして血管壁へのカテーテル付着などが挙げられ、いずれも画像モニター下での慎重な操作が

硬化剤別の特徴的合併症と予防・対策

硬化剤	特徴的な合併症	予防と対策
無水エタノール	急性アルコール中毒、心肺虚脱	十分な輸液と利尿 極量を超えない(上 1ml/kg)、十分な輸液と利尿、ターニケットやバルーンカテーテル等によるエタノール流出コントロール、肺動脈圧測定
ポリドカノール	低血圧、徐脈、可逆性心停止	高濃度大量注入は避ける
オルダミン	溶血による血尿、急性腎不全	十分な輸液と炭酸水素ナトリウム(メイロン)投与による尿のアルカリ化
OK-432 (ピシバニール)	局所の腫脹、疼痛、紅斑、発熱など (OK-432 に特有の合併症はなし)	保存的加療
プレオマイシン	局所腫脹と炎症など 肺線維症(現在までに報告例はなし)	保存的加療 1回投与量 1mg/kg 以下(総投与量 5mg/kg 以下)、投与間隔を 2 週間以上あける
ドキシサイクリン	局所腫脹、炎症など 歯牙黄染は少ないとされる	保存的加療

求められる。

参考文献

- 1) Lee KB, Kim DI, Oh SK, et al. Incidence of soft tissue injury and neuropathy after embolo/sclerotherapy for congenital vascular malformation. J Vasc Surg 2008;48(5):1286-91. (エビデンスレベル V)
- 2) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, et al. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. Laryngoscope 2009; 119(1):107-15. (エビデンスレベル V)
- 3) Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, et al. Treatment of Lymphangiomas With OK-432(Picibanil) Sclerotherapy. a prospective multi-institutional trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1137-1144. (エビデンスレベル II)
- 4) Lee BB, Do YS, Byun HS, et al. Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy : mid-term results. J Vasc Surg 2003;37(3):533-538. (エビデンスレベル IV b)
- 5) Wayne F. Yakes, Maj,MC, James M. Luethke, Maj,MC, Steve H. Parker, et al. Ethanol embolization of vascular malformations. Radiographics 1990;10:787-796. (エビデンスレベル V)
- 6) Lane F. Donnelly, George S. Bisset III, Denise M. Adams. Marked acute tissue swelling following percutaneous sclerosis of low-flow vascular malformations:a predictor of both prolonged recovery and therapeutic effect. Pediatr Radiol.2000;30:415-419. (エビデンスレベル V)
- 7) G.A. Wong MD Fancza, D.C. Armstrong MBBS FRCPC, J.M. Robertson MD FRCPC, et al. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient. Pediatric Anesthesia 2006;16:343-346. (エビデンスレベル V)
- 8) Sally E. Mitchell, Amber M. Shah, Deborah Schwengel, et al. Pulmonary artery pressure changes during ethanol embolization procedures to treat vascular malformations: Can cardiovascular collapse be predicted? J Vasc Interv Radiol 2006;17:253-262. (エビデンスレベル IV b)
- 9) Mason KP, Neufeld EJ, Karian VE, et al. Coagulation Abnormalities in Pediatric and Adult Patients After Sclerotherapy or Embolization of Vascular Anomalies. AJR 2001;177:1359-1363. (エビデンスレベル IV a)
- 10) Ko JS, Kim JA, Do YS, et al. Prediction of the Effect of Injected Ethanol on Pulmonary Arterial Pressure during Sclerotherapy of Arteriovenous Malformations:Relationship with Dose of Ethanol. J Vasc Interv Radiol 2009;20:39-45. (エビデンスレベル IV b)
- 11) Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, et al. Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. Dermatol Surg 2002;28(2):153-155. (エビデンスレベル V)
- 12) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. J Vasc Surg 2008;47(3):578-84. (エビデンスレベル IV b)

13) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1994;29(6):784-5. (エビデンスレベル V)

14) Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, et al. Treatment of lymphatic malformation with OK-432(picibanil): Review of the literature. The journal of craniofacial surgery. 2009;20(4):1159-62. (エビデンスレベル V)

15) Sung MW, Chang SO, Choi JH, et al. Bleomycin Sclerotherapy in Patients With Congenital Lymphatic Malformation in the Head and Neck. American Journal of Otolaryngology. 1995;16(4):236-41. (エビデンスレベル V)

16) Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, et al. Percutaneous Sclerotherapy of Lymphatic Malformations with Doxycycline. Lymphatic Research and Biology. 2008;6:209-216. (エビデンスレベル IV b)

【CQ41 血管奇形の血管内治療において推奨される硬化剤・塞栓物質は?】

<回答>

血管奇形の硬化剤・塞栓物質には様々なものがあり、血管奇形の病態(静脈奇形・リンパ管奇形・動静脈奇形)によって使い分ける必要がある。

硬化剤・塞栓物質の優劣を論じた報告は乏しい。

解説

硬化療法には直接穿刺が有用(1)であり、nidusに可能な限り近い部位から治療を行う経動脈的アプローチも選択されている(2)。

硬化剤・塞栓物質の選択には対象病変が静脈奇形か動静脈奇形かによって大きく分けて考える必要があるが、病巣がoverlapする病態もある。病変の部位・性状によって硬化剤・塞栓物質を使い分ける必要があり、その際には硬化剤・塞栓物質の特徴と生じる合併症について十分な治療前説明(インフォームドコンセント)を行う必要がある(CQ40)。

硬化剤には無水エタノール(3-7)・ポリドカノール(5, 8, 9)・エタノラミンオレイト(10, 11)・sodium tetradecyl sulfate (STS)(4, 12)などがあり、ポリドカノールは下肢静脈瘤・食道静脈瘤の硬化剤、エタノラミンオレイトは食

道静脈瘤の硬化剤として認可されている。STSは日本では発売されていない。

静脈奇形(Slow flow vascular malformation)に対しては、直接穿刺によるエタノール硬化療法が有用(13)であり、初期治療効果率は98.8%と高い。NBCAや外科切除を併用することで100%の成功率も報告されており(14)、病変の性状によっては治療方法の併用が有用である。エタノール以外ではポリドカノールやエタノラミンオレイトを用いた報告があり、硬化剤をCO₂あるいは空気と混和してfoamとして注入する方法が報告されている(2)。Foamにより液状製剤より少ない量で治療効果が高く(15)、ポリドカノール foam 硬化療法は92%で有効(16)であり、患者の満足度が高い(82.6%)と報告されている(17)。病巣の流速による治療効果の違いについての報告があり、high (fast) flow type より low (slow) flow type が効果は高い(9, 11, 18)。

リンパ管奇形(LM)に対する硬化療法にはOK-432を用いた報告が最も多く、1987年のOgitaらの報告(19)以後OK-432を使用した治療報告が多数認められる(14, 20-24)。縮小率はMacrocystic LM; 88.9 - 94.0%, Microcystic LM; 0 - 68.0%と、Macrocystic LMでの高い治療効果が認められる。プレオマイシン硬化療法では35.2%がExcellent, 37.1%がGoodと報告されている(25)。エタノール硬化療法ではMacrocystic LM 96.0%, Microcystic LM 24.0%に有効との報告もある(5)。ドキシサイクリンによる症状改善評価(5点法 縮小: 症状改善)では、Macrocystic LM(4.7点: 4.8点)・Microcystic LM(3.5点: 4.0点)との報告がある(26)。

動静脈奇形(Fast flow vascular malformation)に対しては、エタノール硬化療法を用いる(3)ことが推奨される。NBCA等塞栓術を併用することで効果的となる(NBCA+EO)(18)。病変が限局的ならNBCA+エタノール+手術で100%、広汎な病変では治療成績は落ちる(78.1%)(14)。国内承認は今後の課題であるが、症例によってはSAP-MS(superabsorbent polymer microsphere)による動脈塞栓が有用である(27)。nidusの血流うっ滞が得られる症例ではエタノラミンオレイトでも効果が期待できる(11)。硬化療法単独治療ではなくNBCA・SAP-MS等による塞栓術・エタノールを中心とした硬化療法・外科手術の組み合わせによる総合的な治療が推奨される。

塞栓物質・硬化剤の種類

種類	対象	主な作用	主なリスク
器具			
金属コイル	AVF	近位塞栓	側副路発達、逸脱迷入
粒子			
PVA*	AVM	末梢塞栓 (不均一)	サイズ不揃・AVF 通過
マイクロスフェア	AVM	末梢塞栓 (均一)	AVF 通過
液体			
NBCA**- リピオドール	AVM	血管内重合・鋳型塞栓	異物遺残・カテ接着
無水エタノール	AVM, VM, LM	内皮障害・血栓化 (強)	壊死・神経障害・中毒
エタノラミンオレイン酸	VM	内皮障害・血栓化 (中)	溶血性腎障害
ポリドカノール	VM	内皮障害・血栓化 (弱)	心抑制
ピシバニール (OK432)	LM	免疫反応・炎症癒着	

*PVA:polyvinyl-alcohol、**NBCA: n-butyl cyanoacrylate

参考文献

- 1) Gomes AS. Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: use of alternate approaches. *Radiology*. 1994;190(1):191-8. (エビデンスレベル V)
- 2) Tan KT, Simons ME, Rajan DK, Terbrugge K. Peripheral high-flow arteriovenous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(10):1071-80. (エビデンスレベル V)
- 3) Yakes WF, Haas DK, Parker SH, Gibson MD, Hopper KD, Mulligan JS, et al. Symptomatic vascular malformations: ethanol embolotherapy. *Radiology*. 1989;170(3 Pt 2):1059-66. (エビデンスレベル V)
- 4) Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(1):1-11; discussion 12-5. (エビデンスレベル IVb)
- 5) 佐々木了. 皮膚軟部組織の血管奇形に対する硬化療法 of 臨床的検討. *日本形成外科学会雑誌* 25 巻 4 号 250 - 259 頁, 2005 年. (エビデンスレベル V)
- 6) Goyal M, Causar PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology*. 2002;223(3):639-44. (エビデンスレベル IVb)
- 7) Yun WS, Kim YW, Lee KB, Kim DI, Park KB, Kim KH, et al. Predictors of response to percutaneous ethanol sclerotherapy (PES) in patients with venous malformations: analysis of patient self-assessment and imaging. *J Vasc Surg*. 2009;50(3):581-9, 589.e1. Epub 2009 Jun 21. (エビデンスレベル IVb)
- 8) Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex-guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *Dermatol Surg*. 2000;26(4):323-8. (エビデンスレベル V)
- 9) Mimura H, Fujiwara H, Hiraki T, Gobara H, Mukai T, Hyodo T, et al. Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2474-80. Epub 2009 May 14. (エビデンスレベル IVb)
- 10) Choi YH, Han MH, K OK, Cha SH, Chang KH. Craniofacial cavernous venous malformations: percutaneous sclerotherapy with use of ethanolamine oleate. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(5):475-82. (エビデンスレベル V)
- 11) Hyodoh H, Akiba H, Hyodoh K, Ezoe K, Yotsuyanagi T, Hareyama M. Effects of blood flow control on clinical outcomes after ethanolamine oleate sclerotherapy for vascular malformations. *Jpn J Radiol*. 2009;27(8):297-302. Epub 2009 Oct 27. (エビデンスレベル IVb)
- 12) Tan KT, Kirby J, Rajan DK, Hayeems E, Beecroft JR, Simons ME. Percutaneous sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy for peripheral venous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(3):343-51. (エビデンスレベル V)
- 13) Svendsen P, Wikholm G, Fogdestam I, Naredi S, Eden E. Instillation of alcohol into venous malformations of the head and neck. *Scand J Plast*

Reconstr Surg Hand Surg. 1994;28(4):279-84. (エビデンスレベル V)

14) Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30(2):184-97. (エビデンスレベル V)

15) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. J Vasc Surg. 2008;47(3):578-84. (エビデンスレベル IVb)

16) Cabrera J, Cabrera J, Jr., Garcia-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. Arch Dermatol. 2003;139(11):1409-16. (エビデンスレベル IVb)

17) Li L, Feng J, Zeng XQ, Li YH. Fluoroscopy-guided foam sclerotherapy with sodium morrhuate for peripheral venous malformations: Preliminary experience. J Vasc Surg. 2009;49(4):961-7. (エビデンスレベル V)

18) Kaji N, Kurita M, Ozaki M, Takushima A, Harii K, Narushima M, et al. Experience of sclerotherapy and embolosclerotherapy using ethanalamine oleate for vascular malformations of the head and neck. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2009;43(3):126-36. (エビデンスレベル IVb)

19) Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br J Surg. 1987;74(8):690-1. (エビデンスレベル V)

20) Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. J Craniofac Surg. 2009;20(4):1159-62. (エビデンスレベル V)

21) Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg. 1994;29(6):784-5. (エビデンスレベル V)

22) Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. J Pediatr Surg. 2007;42(2):386-9. (エビデンスレベル V)

23) Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. Laryngoscope. 2009;119(1):107-15. (エビデンスレベル V)

24) Yoo JC, Ahn Y, Lim YS, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, et al. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow-up result.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(1):120-3. (エビデンスレベル V)

25) Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138(4):418-24. (エビデンスレベル V)

26) Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. Lymphat Res Biol. 2008;6(3-4):209-16. (エビデンスレベル V)

27) Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, Khankan AA, Okada A, Sugiura T, et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. J Vasc Interv Radiol. 2002;13(11):1125-33. (エビデンスレベル IVb)

【CQ42 乳児血管腫に対する塞栓療法は有用か】

推奨グレード：C2

<回答>

乳児血管腫に対する塞栓療法は、限定された症例以外に推奨されない。高拍出性心不全や出血などの重篤な合併症を有し、かつ他の治療法に抵抗性の、限定された症例に対して考慮されることがある。

<解説>

現状でなされている乳児血管腫に対する塞栓療法の報告は、単例の症例報告がほとんどである[1-3]。乳児血管腫は退縮するため経過観察が第一である。積極的治療の適応となる重篤な症例においてもステロイド投与などの内科的治療（他のCQリンク）が優先される。内科的治療に抵抗性である症例のうち、高拍出性心不全を呈する症例や、潰瘍からの出血コントロールが困難な症例、病変のmass effectにより重要臓器機能の機能障害をきたし、かつ外科的アプローチが困難な症例（舌下乳児血管腫による気道閉塞など）、外科切除術に際して術中の出血量減少を目的とする症例などに塞栓術の適応が考慮されたとの報告がある[1-4]。

Enjolrasらは、生命に関わる重大な合併症を有し、積極的治療が必要であった乳児血管腫25例を後ろ向きに検討し、ステロイド治療に抵抗性であった6例に塞栓術を施行したと報告している[1]。この報告によると、塞栓術を施行した症例はいずれも皮膚乳児血管腫の他に内臓乳児血管腫を合併し（喉頭5例、肝臓2例：重複あり）、5例に心不全の合併を認め、4例は喉頭に発生した乳児血管腫のため気管挿管が必要であったとしている。その結果、4例が生存、2例が死亡したと報告している。

乳児血管腫に対する塞栓療法の有効性および安全性を裏付けるための確立された十分なエビデンスはなく、本ガイドライン委員会のコンセンサスとしても、乳児血管腫に対する塞栓療法は推奨されない。

参考文献

- 1) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1991; 87: 582-3 (エビデンスレベルV)
- 2) Connelly EA, Viera M, Price C, et al. Segmental hemangioma of infancy complicated by life-threatening arterial bleed. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 469-72 (エビデンスレベルV)
- 3) Bava GL, Dalmonte P, Oddone M, et al. Life-threatening hemorrhage from a vulvar hemangioma. *J Pediatr Surg* 2002; 37: E6 (エビデンスレベルV)
- 4) Song JK, Niimi Y, Berenstein A. Endovascular treatment of hemangiomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17: 165-73 (エビデンスレベルVI)

【CQ46 動静脈奇形の流入血管に対する近位(中枢側)での結紮術・コイル塞栓術は推奨されるか。】

<回答>

症状の改善は一時的で、かつ側副血行路の発達を助長し、手術や経カテーテル的治療が困難となるため、原則禁忌である。

<推奨度>

C2～D

<解説>

動静脈奇形の流入血管に対する近位結紮・コイル塞栓術により側副血行路が発達し治療困難となった報告が多数認められ、行うべきでないと考ええる。

動静脈奇形に対する塞栓術はnidusの消滅が目標であり、可能な限りnidusあるいはその近傍での塞栓が必要である。流入血管に対し、近位・中枢側で結紮術・コイル塞栓術を施行すると、nidusの消滅は得られず、複数の側副血行路の発達を招く。多くの場合、側副血行路は細く、複雑で、屈曲蛇行が強く、経カテーテル的治療は困難となることが多い[2,3,4,5,6]。

Orcott C. IVらは、18例の四肢や軟部の動静脈奇形患者のうち、7例に流入血管の結紮術を施行したが、全例で再発、もしくは症状の改善が認められず、追加治療が必要となったと報告した。彼らは高い再発率と経カテーテル的治療が不能となることから、流入血管結紮術は動静脈奇形の治療選択肢にはなりえないと結論づけている[1]。

Wu JKらは、耳介の動静脈奇形で治療が行われた29例のうち、9例に近位結紮術を施行したが全例が増悪し、8例は耳介切除、もう1例も追加治療を必要としたと報告した。彼らは、以降の経カテーテル的治療が困難になることから、近位結紮術は動静脈奇形の治療選択肢にならないとしている[2]。

Slaba S.らは、舌に生じた動静脈奇形の25例を検討し、有症状で治療が行われた12例のうち、3例は他施設で

同側外頸動脈結紮術が施行され、著明な側副血行路の発達を認めたと報告している[3]。

その他にも、高拍出性心不全など重篤な合併症を有する肩の動静脈奇形に対し流入動脈結紮術が施行された結果、多数の側副血行路が生じ、症状の再燃を繰り返し、長期にわたる多数回の塞栓術が必要となった症例[4]、四肢や骨盤の動静脈奇形に対し近位結紮術・塞栓術が施行され、側副血行路が発達し、経カテーテル的治療・直接穿刺硬化療法 of 集学的治療により病状を制御しえた3症例[5]、頭頸部の動静脈奇形に対し外頸動脈結紮術が施行され治療に難渋した複数の報告がある[6,7]。

以上のように、近位・中枢側での結紮・コイル塞栓術は動静脈奇形の治療選択肢とはならない。

ただし、太い動脈と静脈が直接吻合し、いわゆるnidusが存在せず、吻合部にカテーテルで直接到達できるような症例では、コイル塞栓による治療も可能なことがある[8]。適応に関しては熟考の上、近位塞栓とならないように注意が必要である。

参考文献

- 1) Olcott C. IV, Newton TH, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Intra-arterial embolization in the management of arteriovenous malformations. *Surgery* 1976; 79: 3-12 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)
- 2) Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management, and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(4):985-95 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)
- 3) Slaba S, Herbreteau D, Jhaveri HS, Casasco A, Aymard A, Houdart E, Aoun N, Riche MC, Enjolras O, Merland JJ. Therapeutic approach to arteriovenous malformations of the tongue. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 280-285 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)
- 4) Toker ME, Eren E, Akbayrak H, Numan F, Guler M, Balkanay M, Yakut C. Combined approach to a peripheral congenital arteriovenous malformation: surgery and embolization. *Heart Vessels* 2004;21(2):127-30 (ケースレポート;エビデンスレベルV)
- 5) Doppman JL, Pevsner P. Embolization of arteriovenous malformations by direct percutaneous puncture. *AJR Am J Roentgenol* 1982;140(4):773-8 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)
- 6) Komiyama M, Khosla VK, Yamamoto Y, Tazaki H, Toyota N. Embolization in high-flow arteriovenous malformations of the face. *Ann Plast Surg* 1992;28(6):575-83 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)
- 7) Svendsen PA, Wikholm G, Fogdestam I, Anniko M, Mendel L. Direct puncture of large arteriovenous malformations in head and neck for embolisation

and subsequent reconstructive surgery. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1994;28(2):131-5 (ケースシリーズ;エビデンスレベルV)

8) Komai H, Kawago M, Juri M. Massive spouting bleeding from chronic stasis ulceration caused by arteriovenous communication of the lower extremity.

【CQ47 手術前塞栓療法の適切な実施時期】

推奨グレード C1

切除術の適切な実施時期は、塞栓後3日(72時間)以内が推奨される。

間隔が長期になると、塞栓した血管の再開通、側副血行路の発達が生じ、術中大量出血の危険が高まる可能性がある。また塞栓後に病変の増大をきたし手術が困難になる報告がある。

<根拠・解説>

罹患部位や病変の範囲によっても治療方法が異なり、一概に治療方法を述べることは困難であるが、頭頸部領域の血管奇形では術前塞栓が有用であった論文が散見された。

Kohoutら(1)は81例の頭頸部の動静脈奇形のうち46例に術前塞栓を行い、2日から5週間後に切除を行った。間隔が長い症例で塞栓後に病変の増大を経験したため、塞栓後48時間以内の手術を推奨している。

Erdmannら(2)は頭頸部の動静脈奇形4例を術前塞栓し、24時間以内に手術を行った。3症例で100ml以下の出血量で切除可能であった。塞栓後の炎症により切除が困難になるのを防ぐために、72時間以内での切除を推奨している。

Shapiroら(3)は小児の頭蓋顔面骨の動静脈奇形3例中、緊急症例を除く2例に対し術前塞栓を行い、その24～48時間後もしくは同時に直接穿刺による塞栓術を追加、そのさらに24時間後に切除術を施行した。塞栓後48～72時間以内で血管塞栓効果がすぐれ、反応性変化は最小限ですみ、これ以上の間隔では血管の再開通や側副血行路の発達の危険が増加すると報告している。

Secciaら(4)は16例の頭頸部動静脈奇形に対し、塞栓後2～3日で切除を施行することで、術中の出血を減らし、切除が容易になったと報告している。

塞栓物質(CQ41参照)や塞栓部位(CQ46参照)にもよるが、術前塞栓療法の適切な実施時期に影響を与える因子として、目的血管の再開通や側副血行路の発達、手術を困難にする塞栓後の腫脹や反応性変化が挙げられる。これらの影響を避けるために塞栓後72時間以内という比較的早期の切除術を支持する報告が多い。臨床的にも長期間の間隔をおくことに利点はなく、塞栓後72時間以内での切除を推奨することは妥当であると思われる。

参考文献

1) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB.

Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. Plast Reconstr Surg 1998; 102(3): 643-54. (エビデンスレベルV)

2) Erdmann MW, Jackson JE, Davies DM, Allison DJ. Multidisciplinary approach to the management of head and neck arteriovenous malformations. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77(1): 53-9. (エビデンスレベルV)

3) Shapiro NL, Cunningham MJ, Bhattacharyya N, Choi IS, Pile-Spellman J, Joseph MP. Osseous craniofacial arteriovenous malformations in the pediatric population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123(1):101-5. (エビデンスレベルV)

4) Seccia A, Salgarello M, Farallo E, Falappa PG. Combined radiological and surgical treatment of arteriovenous malformations of the head and neck.. Ann Plast Surg 1999; 43(4):359-66. (エビデンスレベルV)

【CQ 48乳児血管腫に対するステロイドの局所注射は全身投与に比べて有効か?】

推奨グレード C2

<推奨文>

報告では局所注射と全身投与の間に統計学的有意差はないため、局所注射が全身投与に比べて乳児血管腫の縮小に関して有効とする科学的根拠はないと考える。

<解説>

無治療群と局所注射群と全身投与群とで比較検討したRCTが存在する1)

写真で大きさ・縮小率を判断しているため再現性には乏しいが、無治療よりも治療群(全身投与・局所注射)の方が血管腫は有意に縮小する。局所注射と全身投与との比較に関しては統計学的有意差は存在しないが局所注射の方が縮小率は大きい傾向にあった。

またcase seriesでの報告も存在する2)が、統計学的検討はなされていない。局所注射の方が全身投与に比べて縮小率は大きい傾向にあった。

参考文献

1) Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. J Coll Physicians Surg Pak 16(10): 662-5, 2006. (RCTエビデンスレベルII)

2) Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. Int Surg. 82(1): 49-51, 1997. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

【CQ49 乳児血管腫・血管奇形に対する薬物投与は有効か?】

推奨グレード;各薬物に併記

<推奨文>

乳児血管腫に対する薬物療法には大別して4種類の薬剤に対する報告があるが、Kasabach-Merritt現象をもたらす血管腫瘍に対する薬物療法と混同しないよう、注意が必要である(CQ52参照)

副腎皮質ホルモン(全身投与;内服,経静脈性 局所注射) 推奨グレードB

プロプラノロール(内服) 推奨グレードC1

ビンクリスチン(全身投与) 推奨グレードC1

インターフェロン α (2a, 2b 皮下注射) 推奨グレードC1

治療が必要な乳児血管腫に対し薬物投与を考慮する場合、副腎皮質ホルモンは有効であり、投与方法としては経静脈性よりも内服のほうが効果的である。局所注射は内服と同等の効果を期待できる。それ以外の薬剤は使用を考慮してもいいが、適応を十分に検討したうえで決定する必要がある。いずれの薬剤を使用する場合でも副作用には注意が必要であり、症状のない乳児血管腫に対して簡単に使用すべきではない。

血管奇形に対する薬物療法に対する報告は静脈奇形とリンパ管奇形が主であり

副腎皮質ホルモン(内服) 推奨グレードC2

インターフェロン α (2a, 2b) 推奨グレードC2

サイクロフォスファミド 推奨グレードC2

アスピリン療法 推奨グレードC1

ヘパリン療法 推奨グレードC1

ワーファリン内服 推奨グレードC1

血管奇形に対し科学的に効果が証明された薬物療法はない。異常血管・リンパ管の細胞に対して効果を示すと考えられる薬剤(①-③)と、拡張した静脈により惹起される血栓・出血を予防目的で使用される薬剤(④-⑥、CQ52参照)があり、合併症・副作用を十分に検討したうえで決定する必要がある。

<解説>

乳児血管腫に対する薬物療法は、Kasabach-Merritt現象をおこす Kaposiform Hemangioendothelioma に対する薬物療法とは別個に考える必要があるが、①に関してはランダム化比較試験1,2)の報告があり、有効であることは証明されていると考えられるが、適応にあたっては副作用も考慮して、眼瞼周囲で視野障害をもたらしている乳児血管腫など、機能的な障害に対して使用することが望ましい。使用方法として、経静脈性よりも経口投与のほうが効果的である事は証明されている2)が、局所注射と経口投与では効果の差は証明されていない。なお、ステロイドの有用性に関しシステマティックレビューとして報告されている論文3,4)も存在するが、その内容はRCTの論文を集積した研究ではないため、本稿では通常のreviewとして扱い、推奨度はBとした。

②-④に関しては効果が科学的に十分証明されているわけではない5-7)が、副腎皮質ホルモン投与で効果が

見られない症例では使用を考慮してもよいと考えられるため、推奨度はC1とした。いずれの薬剤も、何らかの症状が存在し児の機能的予後や生命予後に問題が生じることが危惧される乳児血管腫に対して使用すべきであり、薬剤投与により整容的な改善が得られたり、将来の手術を回避できるという科学的根拠はないので、使用にあたっては注意が必要である。

血管奇形に対する薬物療法は科学的に効果が証明されている報告がない。リンパ管奇形に対して使用されている報告はいずれも難治性の症例に対して使用されたもの8,9)であり、一般的には使用を考慮されるべき薬剤ではなく、推奨度をC2とした。なお、静脈奇形が腸管に存在して出血する症例に対する治療方法の報告10)が存在するが、ランダム化比較試験であり、効果に対し科学的根拠があるだけでなく他に十分効果が期待できる治療方法がないので参考として記載する。

広範な静脈奇形に合併する血液凝固異常に対する薬物療法はCQ52を参照。

参考文献

- 1) Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. *J Coll Physicians Surg Pak* 16(10): 662-5, 2006. (RCT エビデンスレベルII)
- 2) Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, Ho N, Baruchel S. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119(6): e1239-47, 2007. (RCT エビデンスレベルII)
- 3) Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 137(9): 1208-13, 2001. (expert opinion エビデンスレベルVI)
- 4) Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital haemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 89(9): 1134-8, 2005 (expert opinion エビデンスレベルVI)
- 5) Sans V, Dumas E, Berge J et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 124: 2009 e423-e431 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)
- 6) Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg* 57(2): 168-71, 2004. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)
- 7) Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS. Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant interferon alpha 2B. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105(3): 201-6, 1996. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

8) Turner C, Gross S Treatment of recurrent suprahyoid cervicofacial lymphangioma with intravenous cyclophosphamide. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 16(4): 325-8, 1994 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

9) Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007. 24 (7): 513-524 (ケースレポート エビデンスレベルV)

10) van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 335(8695): 953-5, 1990 (RCT エビデンスレベルII)

【CQ50 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か?】

推奨グレード C2

<推奨文>

乳児血管腫に対する薬物外用療法には大別して2種類の薬剤の報告があり、いずれの報告も症状の乏しい乳児血管腫に対して使用している。

(潰瘍化した乳児血管腫に対する薬物外用療法は CQ16 参照)

副腎皮質ホルモン含有軟膏・クリーム

5% イミキモドクリーム 4-amino-1-(2-methylpropyl)-1H imidazo[4,5-c]quinoline 免疫賦活剤

これらの薬剤の有効性に関する論文には control 群が存在する比較試験は存在せず、case series あるいは expert opinion での報告であるためエビデンスレベルは V と評価される論文が多い。イミキモドも副腎皮質ホルモン含有軟膏も効果があるのは表在型とされ、Batta らの未治療群の結果と比較して優位な差があるとはいいがたく、推奨グレードを C2 とした

<解説>

参考文献はいずれも比較対象がない報告であるが、Batta K らの報告 1) (前向き RCT、色素レーザー照射した群としない群の比較) での observation group が control 群として参考になると考えられる。

①に関しては Garzon MC らの報告 2) では母集団が均一であるが、コントロール群がなく、治療群と未治療群の比較にはなっていない。Garzon MC らの報告の有効率は治療実施者による判定であり、バイアスがかかっている可能性があると同時に、部分的に効果が見られた症例を含めて有効率 73% としている。良い効果が見られた症例は 35% であり、Batta K らの control 群での 1 年後の改善率 44% と比較して有意に有効であるとはいえない。McCuaig CC らの論文は phase II study であるが、エビデンスレベルを V とした。科学的根拠には乏しく、推奨度としては適応を考慮してもいいが、行うよう勧められ

る内容とは言い難いため C2 と判断した。

②に関しても 10 例 3)、18 例 4) の case series と、14 例の open-label study 5) が存在しているが、いずれも対照群がなく、①と同様の理由から推奨グレード C2 と判断した。

参考文献

1) Batta K, Goodyear HM, Moss C et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis *Lancet.* 2002;360: 521-527. (RCT エビデンスレベルII)

2) Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 52(2): 281-286, 2005. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

3) Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 51(4): 639-642, 2004. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

4) Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 56(1): 63-68, 2007. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

5) McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger I. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 26(2): 203-212, 2009. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

【CQ52 血管腫および血管奇形の血液凝固異常に対してどのような治療を行うべきか?】

推奨グレード 血管腫瘍と血管奇形とを別記載とし、項目別に記載

<推奨文 血管腫瘍>

Kasabach-Merritt 現象をおこす血管腫 (Kaposiform Hemangioendothelioma, Tufted Angioma) に対しては A: 薬物療法 (①ステロイド全身投与②インターフェロン α 2a, 2b ③サイクロフォスファミド④ビンクリスチン⑤ ϵ アミノカプロン酸⑥ヘパリンや低分子ヘパリン⑦パナルジンとアセチルサリチル酸⑧ペントキシフィリン⑨トラネキサム酸⑩ジピリダモール)

B: 放射線照射

C: 動脈塞栓術

D: 切除術

E: 持続圧迫

の報告がある 1,2)。

推奨グレードはいずれも C1 と考える。

いずれの報告においても共通しているのは、1つの方法論では解決しないので種々の選択肢を検討し、副作用も考慮しながら治療方法を決定すべき、という意見である。

<解説>

治療に関する報告は数多いが、治療効果の評価方法において統一されたものはなく、有効率も論文間での比較はできない。薬物療法として頻用されるのはステロイド全身投与であり、**first-line therapy**として推奨されている(3,4)が、大量投与による副作用を危惧する意見も少なからず存在し、ビンクリスチンを**first-line therapy**として推奨する報告(5,6)もある。ステロイド投与により症状改善が得られない場合の治療はインターフェロン α 、放射線照射、化学療法単独あるいはコンビネーションで使用されている報告が多い。

報告内容に一致しているコメントはいずれか一つの方法論ですべての患者に対応可能ではない、という点がある。薬物療法の奏効率も報告により異なるが、ステロイド投与により改善する症例は1/3程度でしかない、という意見は少なくない。

<推奨文 血管奇形>

血液凝固異常をおこす血管奇形のうち、静脈奇形に対しては

A: 圧迫療法

B: 薬物療法 (①低分子ヘパリン②低用量アスピリン③ワーファリン)

を推奨する報告(7,9)がある。①は case series であるが②③は expert opinion であり、科学的な根拠には乏しい。

いずれの治療も他に有効な方法はなく、推奨グレードとしては C1 と考えた。

<解説>

静脈奇形に関しては Kasabach-Merritt 現象と異なり、血管内血液凝固促進による凝固因子消費が病態と報告され、血栓形成の予防が主たる目的と述べられている。薬物療法開始の目安は示されておらず、血液検査を定期的に施行し、患者ごとに治療の適否を決定することになる。

圧迫療法は静脈圧を減少させることにより凝固現象阻害作用があると解釈されており、多くの文献で推奨されているが、24時間の圧迫を中止した場合に急速に血栓形成が進行して DIC にいたる場合がある事が報告(4)されており、注意が必要である。薬物療法に関しては低分子ヘパリン治療群では d-dimer 平均値が有意に減少し、疼痛も早急に緩和したとする報告(10)があるが、その他は自験例を述べた expert opinion である。凝固因子の消費により手術時に大量出血する可能性があるケースでは術前の薬物療法を推奨している。

参考文献

1) 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)

2) Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RAB, Mihm MC. 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)

3) Hall GW. Review Kasabach-Merritt syndrome : Pathogenesis and Management *Br J Haematol.* 2001; 112 : 851-862. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

4) Larsen EC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BJ. Kasabach-Merritt syndrome: therapeutic considerations. *Pediatrics* 79(6): 1987 971-80 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

5) Thomson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand case experience *N Z Med J* 120(1249) U2418 2007 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

6) Haisley-Royster C, Enjolras O, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2002;24:459-62. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

7) Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002;24(4):243-251. (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

8) Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Leisner RI, Harper JL. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications. *Br J Dermatol* 157(3) 558-63 2007 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

9) Maguiness S, Koerper M, Frieden I. Relevance of D-dimer Testing in Patients With Venous Malformations. *Arch Dermatol.* 145 (11) 2009 1321-1324

10) Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol* 144(7) 873-7 2008 (ケースシリーズ エビデンスレベルV)

【CQ53 乳児血管腫および血管奇形の治療に放射線治療は有用か?】

推奨グレード C2 ~ D

<回答>

放射線治療後の晩発性合併症として悪性腫瘍の発生

や発育障害が問題となり、乳児血管腫および血管奇形の治療として放射線治療は推奨されない。

<解説>

乳児血管腫および血管奇形の治療として放射線治療が施行された報告がある。多くの症例で Kasabach-Merritt 現象の治療のために施行されたと記載されている 1-3)。しかしながら Kasabach-Merritt 現象をきたす血管性病変は Kaposiform hemangioendothelioma あるいは Tufted angioma とされ、乳児血管腫では Kasabach-Merritt 現象は来さないと考えられている 4)(CQ52 参照)。また乳児血管腫および血管奇形による摂食障害、手の機能障害、誤嚥性肺炎、視野障害、出血に対して 6-18Gy の低線量の放射線治療を施行し、有効であった報告がある 3)。乳児血管腫および血管奇形の放射線治療後の晩発性合併症として乳癌 5)、甲状腺癌 6)、血管肉腫 7) など悪性腫瘍の発生や発育障害 3) が問題となっており、安易に放射線治療を施行するべきではない。

参考文献

- 1) Schild SE, Buskirk SJ, Frick LM, et al. Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 1991;21:729-735. (エビデンスレベル V)
- 2) Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H, et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 1997;39:467-473. (エビデンスレベル V)
- 3) Ogino I, Torikai K, Kobayasi S, et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. *Radiology* 2001;218:834-839. (エビデンスレベル V)
- 4) Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infant with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997;130:631-640. (エビデンスレベル V)
- 5) Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1996;145:225-30.
- 6) Haddy N, Andriamboavonjy T, Paoletti C, Dondon MG, Mousannif A, Shamsaldin A, Doyon F, Labbé M, Robert C, Avril MF, Fragu P, Eschwege F, Chavaudra J, Schwartz C, Lefkopoulos D, Schlumberger M, Diallo I, de Vathaire F. Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. *Radiother Oncol.* 2009;93:377-82.
- 7) Caldwell JB, Ryan MT, Benson PM, James WD. Cutaneous angiosarcoma arising in the radiation site of a congenital hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:865-70. (エビデンスレベル V)

【CQ54. 乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用

か?】

血管奇形 : 推奨グレード C1

血管奇形に対する圧迫療法は、主に静脈奇形で報告され、疼痛、腫脹などの症状や血液凝固異常を改善することや患者の満足度においてその有用性が報告されている。治療は非侵襲的であり、まず試みて良い治療法と考えられる。

<解説>

Hein ら 1) は 176 例の筋肉内静脈奇形患者を対象にしたアメリカの 3 施設でのコホート研究を行った。42 例 (24%) で圧迫包帯による圧迫療法およびアスピリン治療が行われた。そのうち、侵襲のないこれらの治療のみでは失敗に終わった 17 例 (10%) については硬化療法、切除術もしくはその両方が追加された。25 例は圧迫療法とアスピリン治療のみ行われ、6 例 (24%) に改善を認め、1 例 (4%) は不変であったが、悪化した症例はなかった。圧迫療法やアスピリン治療により血栓症は予防されており、活動的な若い子供や大人では常に圧迫包帯を使用すべきであると喚起している (エビデンスレベル IV a)。

Breugerm ら 2) の 81 例の下肢血管奇形患者 81 例 (男性 33 例 (41%)、女性 48 例 (59%)、年齢 14 歳～61 歳 (平均 30.4 歳)) を対象にしたコホート研究では、34 症例は弾性ストッキングを着用していた。81 例中 10 例は high flow lesion で、71 例は low flow lesion で、後者のうち 44 例が静脈奇形、12 例が Klippel-Trenaunay 症候群、10 例がリンパ管奇形 (6 例がリンパ管奇形のみ、4 例がリンパ管静脈奇形) であった。血栓性静脈炎の既往がある場合、下肢に浮腫を伴う場合または下肢の皮膚刺激症状を有する場合に弾性ストッキング着用が指示された。弾性ストッキングを着用していた 34 例中 25 例 (74%) がストッキング着用で満足していた。多変量回帰分析結果では、弾性ストッキングを着用している患者や、患側の足の手術を受けた患者は、機能的体力的に劣っており、痛みがより強いという相関がみられた。弾性ストッキング着用患者の多く (74%) がストッキング着用の効力に満足していたにも関わらず、ストッキング着用している患者は着用していない患者よりも QOL が低かったと報告している。(エビデンスレベル IV a)

Enjolras ら 3) は 27 例 (男性 14 例、女性 13 例、年齢 0 歳～28 歳、下肢 16 例、上肢 11 例) の四肢広範囲静脈奇形患者を対象にした症例研究において、大多数の症例は弾性ストッキングを着用していた。弾性ストッキング着用を中止した後は症状の悪化を認めた。弾性ストッキングにより、病変は圧迫され血液貯留は減少すると同様に限局性の慢性的凝固異常の改善もみられた。弾性ストッキング着用は必須であり、乳児期から開始するように指示することを喚起している。(エビデンスレベル V)

乳児血管腫: 推奨グレード C2

乳児血管腫に対する圧迫療法は症例報告などが散見

されるが、その報告は少なく、評価方法も曖昧でエビデンスレベルも高くない。行うことを勧める科学的根拠はないため推奨される方法ではない。

<解説>

Kaplanら4)の四肢(乳児)血管腫患者を対象にしたケースシリーズによると、四肢の潰瘍化した血管腫に対して抗生剤治療および圧迫療法を組み合わせた初期治療を行い、ほとんどの患者に急速な改善が認められ、2週間以内に潰瘍が治癒した。局所的な抗生剤入り軟膏(あるいは明らかな二次感染が認められるときは初期に抗生剤全身投与)および自己接着圧迫包帯Coban(3M CO.)を行うと、局所的な抗生剤入り軟膏単独使用に比してより効果的であったことが分かり、自己接着圧迫包帯使用は安全で簡便で血管腫の退縮を促進していると報告している(エビデンスレベルV)。

越智ら5)は14例の乳児血管腫(女児9例、男児5例、年齢は平均8.1ヵ月(1ヶ月~4歳)、部位は四肢7例、頭頸部6例、体幹1例)に対して弾性包帯(6例)・プレスネット(4例)・サポーター(1例)・エラテックスおよび弾性包帯(1例)・エラテックスおよび凍結療法(2例)による圧迫を行った。治療期間は平均12.8ヶ月間(2ヶ月~3年)であった。14例中13例に血管腫の消滅あるいは縮小がみられ、無効例は1例のみであった。四肢発症7例はいずれも有効であった。消滅までの期間は2ヶ月~3年(10例 平均15.2ヶ月)であった。無効例1例は切除(4歳時)、3例は縮小中、うち1例は2歳時に切除された。圧迫療法は合併症がないため、血管腫が圧迫できる部位にあるものに対しては早期に開始することを喚起している(エビデンスレベルV)。

Totsukaら6)は女児3例の耳下腺血管腫(平均年齢4.3ヵ月(4~5ヵ月))に対して、レジン板によるスプリントおよび手製の帽子による圧迫を行った。治療期間は平均13ヶ月間(8~16ヶ月)、平均4.6歳(2~7歳)まで観察を行った。3例すべてに臨床的にもエコー上も、血管腫の消滅を認めた。乳児血管腫は自然に退縮傾向を示すものもあるため、圧迫療法により血管腫のサイズが縮小したと結論づけることはできないが、安全で効果的な治療法ではあると報告している。(エビデンスレベルV)

参考文献

- 1) Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP, Upton J, Burrows PE.: Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Dec;110(7):1625-35.
- 2) Breugem CC, Merkus MP, Smitt JH, Legemate DA, van der Horst CM.: Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *Br J Plast Surg.* 2004 Dec;57(8):754-63.
- 3) Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D.: Extensive pure venous malformations

in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *1997 Feb;36(2 Pt 1):219-25*

4) Kaplan M, Paller AS.: Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Jan;32(1):117-8.

5) 越智五平, 大川治夫, 金子道夫, 他: 小児外科疾患と Non-open Surgery 血管腫の非手術的治療 持続圧迫療法と凍結療法. *小児外科.* 24(5): 539-547, 1992.

6) Totsuka Y, Fukuda H, Tomita K.: Compression therapy for parotid haemangioma in infants. A report of three cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988 Nov;16(8): 366-70.

【CQ55. 乳児血管腫および血管奇形の冷凍凝固療法は有用か?】

推奨グレード: C2

乳児血管腫の増殖期病変に対して冷凍凝固療法の有効性を示す報告は散見されるが、その中に高いエビデンスレベルを有するものはない。またその手技に確立されたものは無く圧抵の時間など手技に熟練を要することや瘢痕形成や色素脱失の危険性を伴うことから、一般的な治療として推奨される治療法とは言い難い。

血管奇形に対しては冷凍凝固療法が有用である証拠は無い。

<解説>

冷凍凝固療法は、安価で手技も比較的簡便であり、どこでも施行できる利点を有している。乳児血管腫に対して、ヨーロッパや南アメリカのいくつかの国ではよく用いられている治療であり1)、日本でも報告が散見される2)。乳児血管腫において、自然経過と冷凍凝固療法を比較した研究報告は見られない。

八代ら3)は、27例の莓状血管腫病変に対して、ドライアイスによる冷凍凝固療法を施行し、治療開始後3ヶ月の時点でCR11%、PR67%と、その有効性を報告している。Reischleら4)は11例の局面型乳児血管腫において6例で完全消失、5例で良好な結果を得たと報告している。平野ら5)は、15例の莓状血管腫において、13例で良好な結果を得たと報告しているが、病変を壊死させている。いずれも、自然退縮と比較したものでは無いが、wait and see policyでは5歳でCRに至るのはおよそ半分とされる6)ことから考えると、一定の有効性があると考えられる。

病型分類別における有効性では、局面型が腫瘤型に比べ効果が高いとの報告が多い3,4)。Troninaらは眼瞼の血管腫に対して、腫瘤部分は切除を表層部分に凍結療法を行い、整容面で良い結果であったと報告した6)。腫瘤を形成する以前の早い段階で治療を開始することが有効性を高めると考えられる。

副作用としては色素脱失や癬痕形成が挙げられ、一定の割合で発生すると考えられる(1,8,9)。

報告される手技としては特定のプロトコールはなく、液体窒素、ドライアイス、装置を用いたもの等様々であり、圧抵の時間も3~4秒の短時間から1分以上の長時間までである。過剰な凍結凝固は潰瘍化とそれに続く癬痕形成につながるため、熟練を要すると考えられる。

血管奇形に対しては冷凍凝固療法を施行した報告は極めて少なく、その有用性は不明である。

参考文献

- 1) Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999 Jul 15;341(3):173-81. (エビデンスレベルVI)
- 2) 大原国章, 早期莓状血管腫に対するドライアイス圧抵治療 皮膚科の臨床(0018-1404)37巻1号 Page7-8(1995.01) (エビデンスレベルVI)
- 3) 八代浩, 柴田真一, 柳田邦治, 白田俊和, 莓状血管腫に対する早期ドライアイス療法 皮膚科の臨床(0018-1404)45巻12号 Page1637-1639(2003.11) (エビデンスレベルV)
- 4) Reischle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *Am Acad Dermatol* 2000; 42: 809-13 (エビデンスレベルV)
- 5) 平野敬八郎, 蔵本新太郎, 渡辺聖, 他. 小児莓状血管腫 Straw berry mark に対する積極的治療-凍結手術 Cryosurgery の適応について - 小児外科(0385-6313)27巻6号 Page710-718(1995.06) (エビデンスレベルV)
- 6) Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM : The natural history of the strawberry navus. *Arch Dermatol* 82 : 667-680, 1960 (エビデンスレベルVI)
- 7) Tronina SA, Bobrova NE, Khirneko VP. Combined surgical method of orbital and periorbital hemangioma treatment in infants. *Orbit.* 27: 249-57, 2008. (エビデンスレベルV)
- 8) Werner JA, Dunne AA, Lippert BM, Folz BJ Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(11)745-56 (エビデンスレベルVI)
- 9) Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Höger P, Rössler J, Hamm H, Hohenleutner U. Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Apr;6(4):324-9. (エビデンスレベルVI)

【CQ56: 血管奇形に対する血管内治療(硬化療法、塞

栓療法)は術後にQOLを向上させるか?】

<回答>: 術後QOLを向上させる可能性がある。

<解説>:

従来の血管奇形治療のアウトカム指標としては症状の改善、腫瘍の縮小の程度、整容の改善などが設定されているが、主観的な患者の満足度を十分反映しているとは言いがたく、また成績の比較検討が可能な統一した客観的指標とはなりにくい。治療アウトカムや効果を評価する場合に、客観的な指標とは別に主観的な指標として患者の評価指標が求められる。

今後患者の主観的なQOLを、客観的に定量的に評価できる信頼性・妥当性にすぐれたQOL評価表を用いることが期待される。QOL尺度は一般的には身体機能、職業に関する機能、社会的関係、精神状態、身体感覚などの包括的な尺度(SF-36などの包括的尺度)に、疾患に特異的な尺度(疾患特異的尺度)を取り入れて使い分ける。包括的評価として血管腫、血管奇形に対するSF-36を用いた研究は報告されている(3)4)。

血管奇形の治療に対するQOL評価について、無作為比較試験やcase control studyなどエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。R.Rautioらはvenous malformationの20問で4つのカテゴリー(精神的、身体的、社会機能的、痛み)からなるCIVIQ(chronic venous insufficiency quality of life questionnaire)というQOL評価法を用いて評価を行い、症例累積にて術後QOL向上の改善を示しており、術後QOLを向上させる可能性があると報告している。しかしこの評価票は下肢に特異的なものであり、実際血管腫や血管奇形の病変は頭から足部までいたるところにおよぶ可能性がある疾患であり不十分である。血管奇形の疾患特異的尺度として信頼性・妥当性を証明したQOL評価表は存在せず、今後作成する必要があると考える。

参考文献

- 1) R.Rautio, J. Saarinen, et al. Endovascular treatment of venous malformations in extremities: results of sclerotherapy and the quality of life after treatment. 397-403, Vol 45, 2004. (エビデンスレベルV)
- 2) R. Rautio, J. Laranne, et al. Long-term results and quality of life after endovascular treatment of venous malformations in the face and neck. *Acta Radiologica*, Vol.45, 738-745. (エビデンスレベルV)
- 3) Corstiaan C, et al. Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *The british association of plastic surgeons*(2004)57,754-763. (エビデンスレベルV)
- 4) Charlene E.U. et al. Baseline quality of life in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009,1-7. (エビデンスレベルV)

[Ⅲ] 難治性血管奇形の重症度分類素案（平成22年4月版）

難治性血管奇形診断基準 素案（平成 22 年 4 月版）

（現時点での素案であり、今後疾患情報データ収集などを通じて診断基準を確定する予定である）

必須項目

MRI および超音波診断などにより血管奇形（毛細血管奇形、静脈奇形、リンパ管奇形、動静脈奇形、およびこれらの混合型）と診断されるもの

重症度分類

Grade I：日常・社会生活活動にほとんど支障がない

整容面：非露出部であり、通常の上着で支障なし

機能面：皮膚潰瘍、出血、感染、肥大・萎縮、疼痛のいずれも認めない

Grade II：日常・社会生活活動に問題あるが軽度

整容面：露出部位にあるが化粧などで隠せる

機能面：皮膚潰瘍、出血、感染、肥大・萎縮、疼痛のいずれも認めない、もしくは稀にある程度

Grade III：日常生活に問題はないが、社会生活上の問題が大きい

整容面：露出部位にあり、化粧などで隠せない

機能面：皮膚潰瘍、出血、感染が月に 2 回以上発生する、または持続的疼痛があり毎日鎮痛剤を要する

Grade IV：日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい

整容面：露出部位にあり、化粧などで隠せない

機能面：皮膚潰瘍、出血、感染が月に 2 回以上発生する、または持続的疼痛があり毎日鎮痛剤を要する

Grade V：身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

機能面：皮膚潰瘍、出血、感染が週に 1 回以上発生する、または持続的疼痛があり麻薬系鎮痛剤を要する

難治性疾患としての事業範囲

上記の必須項目を満たし、重症度分類の Grade IV、Grade V に該当するものを対象とする

[IV] 研究成果の刊行に関する一覧表