

201024206A

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 22 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 了

平成 23 (2011) 年 4 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22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23年4月版） .....	11
[ III ] 難治性血管奇形の整容的重症度分類素案（平成23年4月版） .....	53
[ IV ] 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	57

## **[ 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：H22-難治—一般-151）

研究代表者：佐々木 了（KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 血管腫・血管奇形センター長）

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 講師）、大須賀 慶悟（大阪大学医学系研究科放射線医学 講師）、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）、田中 純子（広島大学医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学 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）、三村 秀文（川崎医科大学放射線医学（画像診断2）教授）、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年計画の第2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：初年度に作成した「難治性血管奇形診断基準素案」に加えて、整容的重症度を細かく規定して、「難治性血管奇形診断基準素案」を作成中である。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）を開始したが、まだ登録数が少なく、さらにデータ収集を進める。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：初年度に基盤整備をほぼ終えたが、不具合が多く、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、同研究会のホームページを随時使用している。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）を作成中であったが、まだ検討が不十分である。⑥血管病変の病理学的解析、分子生物学的解析：大阪大学を中心に症例の検体収集を行っている。

### 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カ年計画であり、以下の項目の調査・研究を行う。本年度は昨年度に続いての2年目の研究年度にあたる。

### 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

#### 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与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年計画の第2年度として平成22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。昨年（平成21年）度では合計43の Clinical Question（以下 CQ）を作成し、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。今年度では、その推奨度などを協議中し、平成22年4

月の第53回日本形成外科学会総会、平成22年5月の第39回日本IVR学会総会、平成22年7月の第7回血管腫・血管奇形研究会などにて「ガイドラインシンポジウム」として発表後、血管腫・血管奇形研究会、血管腫・血管奇形IVR研究会のホームページを通じてPublic Commentを募った。ガイドライン案に対する修正要望や内容の不備などが多く出たため、さらに会議を重ねた上、現在の案となっている(II. 血管腫・血管奇形診療ガイドライン素案(平成23年4月版))。今後さらに修正を加えて次年度内に「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

昨年度に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」を作成したが、Grade分類に適用する病態の定義が曖昧で、機能的評価と整容的評価の項目数が均衡にかけていた。このため、整容的要素に関して大幅に重症度分類を改訂した(III. 難治性血管奇形の整容的重症度分類素案(平成22年4月版))。今後、機能的評価と整容的評価の重症度の重みに関してバランスをとり、疾患診断から重症度に至るまで続くより精緻な診断基準・重症度分類を平成23年度内に作成する予定である。その後は次項(②-1)の疾患情報データベースの蓄積により、さらにその実用性を評価していく必要がある。

#### 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

昨年度に基盤整備をほぼ終えていたが、不具合が多く、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、同研究会のホームページを随時使用している。

#### 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)

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)を開始したが、まだ登録数が少なく、さらにデータ収集を進める。

##### 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)を作成中であったが、まだ検討が不十分である。

#### 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

病理解析・分子生物学的解析担当の研究分担者(大阪大学)を中心に症例の検体収集を行い、実験研究を進めている。

#### D. 考察

##### 1) 研究の進行状況

血管腫・血管奇形診療ガイドラインの作成、および難治性血管奇形診断基準素案の作成に予想以上に研究時間を要しており、他の研究は予定よりも遅れ気味となっている。今後は、研究班内での連携をより緊密にとり、最終年度に結果を出せるよう、研究を遂行したい。

##### 2) 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、麻薬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多施設協力・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。

### 3) 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) Funayama E, Sasaki S, Oyama A, Furukawa H, Hayashi T, Yamamoto Y: How do the type and location of a vascular malformation influence growth in Klippel-Trénaunay syndrome? *Plast Reconstr Surg.* 127(1):340-6.2011

2) Saito N, Sasaki S, Furukawa H, Mol W, Saito A, Yamamoto Y: Percutaneous sclerotherapy for

arteriovenous malformations of the face in the outpatient clinic. ACTA Otorhinolaryngologica Italica 30:149-152,2010

3) 佐々木了：デキる医師の紹介・逆紹介スキル 99「紹介する⇔紹介される」のギャップを埋める教訓集 形成外表先天異常・血管腫・リンパ管腫・血管奇形. 治療 92 (4 増)：1201-1206, 2010

4) 佐々木了：形成外科の治療指針 update 2010 II 皮膚疾患 12. 動静脈奇形. 形成外科 53 (増)：S30-31, 2010

5) 佐々木了：形成外科の治療指針 update 2010 II 皮膚疾患 11. 海綿状血管腫 (静脈奇形). 形成外科 53 (増)：S29-S30, 2010

6) 齋藤典子, 古川洋志, 山本有平, 佐々木了, 石山誠一郎：血管奇形に対する 3% ポリドカノール・フォーム硬化療法の経験. 日本形成外科学会誌 30(4)：149-154, 2010

## 2. 口頭発表

### a) 海外

1) Satoru Sasaki：Echo-guided microfoam sclerotherapy using 3% polidocanol for microcystic lymphatic malformations. The 18th International Society for Study of Vascular Anomalies, Brussels, Belgium, 2010.4.21-24

2) Satoru Sasaki：Vascular anomaly. The 1st Asian Academy of Wound Technology, Seoul, Korea, 2010.9.11-2

3) Satoru Sasaki：Ultrasonic assessment and procedures, surgical laboratory session. The 1st Asian Academy of Wound Technology, Seoul, Korea, 2010.9.11-2

4) Satoru Sasaki：Reconstructive procedures, surgical laboratory session. The 1st Asian Academy of Wound Technology, Seoul, Korea, 2010.9.11-2

### b) 国内

1) 佐々木了：血管腫ガイドラインシンポジウム. 第 53 回日本形成外科学会総会・学術集会、金沢 2010.4.7-9

2) 長尾宗朝、佐々木了、石山誠一郎、岩寄大輔：炎症徴候をきたした非退縮性先天性血管腫 (NICH) の成人例. 第 53 回日本形成外科学会総会・学術集会、金沢 2010.4.7-9

3) 佐々木了：ワークショップ：困難症例の治療. 第 10 回血管腫・血管奇形 IVR 研究会、東京 2010.5.21

4) 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推進事業研究成果発表会 難治性疾患克服研究の成果と今後、東京 2010.05.23

5) 長尾宗朝、佐々木了、岩寄大輔、石山誠一郎、古川洋志：骨内に生じた血管奇形の治療経験. 第 26 回北海道・東北支部学術集会、福島、2010.7.10

6) 佐々木了：血管腫・血管奇形の ISSVA 分類と診断. 第 2 回血管腫・血管奇形講習会、松山 2010.7.17

7) 佐々木了：厚生労働省研究班の活動について. 特別講演. 第 7 回血管腫・血管奇形研究会、松山 2010.7.18

8) 長尾宗朝、佐々木了、岩寄大輔、石山誠一郎：各種イメージングを用いた血管腫・血管奇形治療の適応とその応用～硬化療法における合併症を減らすために～. 第 7 回血管腫・血管奇形研究会、松山 2010.7.18

9) 岩寄大輔、佐々木了、長尾宗朝、石山誠一郎、清水匡：当院における Parkes Weber 症候群の小経験. 第 7 回血管腫・血管奇形研究会、松山、2010.7.18

10) 佐々木了、高倉伸幸：血管の創傷治癒・移植・再生. 教育シンポジウム. 第 19 回日本形成外科学会基礎学術集会、横浜 2010.9.16-17

11) 高見麻衣子、佐々木了、岩寄大輔：皮膚・粘膜表面のリンパ管腫に対する炭酸ガスレーザー治療の経験. 第 29 回日本レーザー医学会北海道地方会、札幌、2010.11.20

12) 藤田宗純、佐々木了、石川耕資、石山誠一郎、岩寄大輔、高見麻衣子、長尾宗朝：骨内血管奇形に対する骨髄穿刺針を用いた透視下硬化療法. 第 16 回形成外科手術手技研究会、大阪、2011.02.05

13) 石川耕資、佐々木了、藤田宗純、石山誠一郎：小陰唇嚢胞性リンパ管奇形の 1 例. 第 81 回日本形成外科学会北海道地方会、札幌、2011.02.19

## 3. マスコミ報道

### <新聞・雑誌>

1) 2011 年 2 月 暮らしと健康の月刊誌ケア (北海道医療新聞社)2011 年 2 月号『難治化し支援が求められるケースも 血管腫血管奇形』

### <テレビ>

1) 2010 年 8 月 29 日 日本テレビ 24 時間テレビ 33 「ありがとう～今、あの人に伝えたい」PART. 6 「転んだら大量出血の恐れも・・・病と闘う少女とイモトの友情」

2) 2011 年 1 月 6 日 -7 日 北海道放送 NEWS1 「血管奇形～“難病”と闘う大翔くんと家族～」



**[ 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）**

## 【Clinical Questions (CQ) 一覧】

CQ 7 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？

CQ 9 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？

CQ 10 乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか？

CQ 11 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？

CQ 13 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？

CQ 15 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？

CQ 16 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？

CQ 19 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)？

CQ 21 血管奇形に対する切除手術はどのようなものが適応となるか？

CQ 24 動静脈奇形の切除に際して縫合閉鎖または植皮による創閉鎖は皮弁による再建よりも再発 (再増大) が多いか？

CQ 25 乳児血管腫に対する色素レーザー照射は有益か？

CQ 26 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射の有効率はどの程度か？

CQ 27 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか？

CQ 28 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において皮膚の冷却は有効か？

CQ 29 乳児血管腫および毛細血管奇形に対してパルス幅可変式色素レーザー照射は従来型 (パルス幅固定式) 色素レーザー照射に比べて有用か？

CQ 30 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか？

CQ 31 毛細血管奇形以外の血管奇形の皮膚表面病変に対するレーザー照射は有益か？

CQ 32 腫瘤状 (隆起性) の乳児血管腫および血管奇形に病変内レーザー照射療法は有用か？

CQ 35 リンパ管奇形に対する硬化療法は有効か？

CQ 37 静脈奇形に対する硬化療法は有益か？

CQ 38 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？

CQ 40 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？

CQ 41 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？

CQ 42 乳児血管腫に対する塞栓療法は有用か？

CQ 46 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。

CQ 47 AVM に対する切除術前塞栓療法の実施時期として、適当なのはいつか？

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？

CQ 49 乳児血管腫・血管奇形に対する薬物投与は有効か？

CQ 50 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？

CQ 52 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？

CQ 53 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？

CQ 54 乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用か？

CQ 55 乳児血管腫および血管奇形の冷凍凝固療法は有用か？

CQ 56 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？

## 【CQ 回答・推奨度・解説文】

### 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>乳児血管腫では周囲組織の肥大は誘発しないが、血管奇形の一部で誘発するものがある。

### 解説

乳児血管腫には脚延長や脚短縮をきたすものはあまり見られない。これに対し、下記に挙げるような血管奇形の一部に脚延長や脚短縮をきたすものがある。

1) Parkes Weber 症候群 (fast-flow type の混合型血管奇形) における患肢の進行性肥大 (CQ9 参照)。200 例の fast-flow の血管奇形のうち脚延長を来した 3 例は、いずれも Parkes Weber 症候群であったという報告がある 1)。

2) Klippel-Trenaunay 症候群 (slow-flow type の混合型血管奇形) における患肢の進行性肥大 (CQ9 参照)。

3) 非進行性の先天性患肢肥大にびまん性 CM が見られるもの。

4) 皮膚・筋肉・関節に広く進展し疼痛や慢性凝固異常を伴う VM。廃用性萎縮で脚の成長不全を示す場合がある。

5) Servelle-Martorell 症候群。slow-flow type の血管奇形で、患肢の短縮を伴う。

### 検索式

#1 血管腫 /TH or 血管腫 /AL or 血管奇形 /AL or @ 動静脈奇形 /TH or 血管瘻 /TH or リンパ管腫 /TH or ポートワイン母斑 /TH AND (PT= 会議録除く)

#2 (肥大 /TH or 肥大 /AL) or (過形成 /TH or 過形成 /AL) AND (PT= 会議録除く)

#3 周囲 /AL or 周辺 /AL or 周り /AL AND (PT= 会議録除く)

#4 #1 and #2 and #3

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;13:349-357 (エビデンスレベル V)

## CQ 9

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>血管奇形の各タイプに多様な症候群がある。

解説

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。以下に血管奇形のタイプ (CM, LM, VM, AVM) 毎に代表的な症候群を挙げる。

CM (ポートワイン斑・毛細血管拡張症) に関する症候群

Sturge-Weber 症候群

三叉神経第1枝領域における顔面のポートワイン斑 (第1枝領域以上に広がることもあり) と脳軟膜の血管異常、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 (1-2)。

Klippel-Trenaunay 症候群

CM・LM・VM など slow-flow type の混合型血管奇形。典型的には、地図状ポートワイン斑、先天性静脈瘤・深部静脈形成不全・辺縁静脈遺残などの静脈形成異常、及び患肢骨軟部組織の過成長による肥大を特徴とする。合併症に、深部静脈血栓症・肺塞栓、感染・敗血症、慢性凝固異常、直腸出血・血尿などがある。よく類似したものに Parkes Weber 症候群があるが、動静脈瘻を含む fast-flow type の混合型血管奇形であり肺塞栓の危険性は低い 3)。

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Rendu-Osler-Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia)

皮膚・粘膜の毛細血管拡張や脳・内臓の AVM を合併することが多い。常染色体優性遺伝形式を示す。現在染色体上の責任領域として5領域が報告されている。

1) HHT1 は、最も頻度が高く、9番染色体上の endoglin (ENG) 遺伝子の変異で、他の型と比較して AVM の合併率が高い 8)。

2) HHT2 は12番染色体上の ALK1 遺伝子の変異でおこる。HHT1 とは発症時期が遅い点、肺における AVM の合併率が低く、逆に肝臓における AVM の合併率が高い点で異なる。

3) HHT3 は HHT1 と HHT2 との中間程度の頻度で肺における AVM を伴い、かつ肝臓で高頻度に AVM を伴う。HHT3 は5番染色体上の 5q31.3 と 5q32 との間に責任遺伝子が存在するが、まだ同定されていない。

4) 肺や鼻腔、中枢神経系に AVM を伴う HHT1-3 とは異なる家系が存在し、HHT-4 とされている。7p14 の 7Mb まで責任遺伝子の領域がしばられているが、遺伝子の同定にはいたっていない。

5) 若年性ポリポーシスに AVM を伴う症例があり、juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia (JPHT) とされる。18番染色体上の SMAD4 が責任遺伝子である。

Proteus 症候群

様々な部位の非対称性骨の過進展に皮下軟部腫瘍、結合織母斑、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) 脳回状の結合織母斑

B-1) 線状表皮母斑

B-2) 非対称性の過成長

B-3) 10代までに発生する両側卵巣嚢胞腺腫または耳下腺単形性腺腫

C-1) 脂肪腫あるいは局所的な脂肪欠損

C-2) 血管奇形 (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 4)。

先天性血管拡張性大理石様皮膚斑 (Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMT))

弧発性の特発性疾患で、網状の血管拡張症、患肢の萎縮がみられる 5-6)。

Adams-Oliver 症候群

CMT と頭部皮膚欠損、四肢末端の形成異常が合併する 7)。

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 9)。

Maffucci 症候群

VM と内軟骨腫の合併で、spindle hemangioendothelioma などの悪性腫瘍も合併することがある 10)。

AVM に関連する症候群

Parkes Weber 症候群

患肢のびまん性 AVF 及び過成長 (脚長差の原因)、皮膚の赤色調 (pseudo CM)、皮膚の温感、リンパ浮腫、等が合併する 12)。

進行例で高拍出性心不全を起こし得る。

Cobb 症候群

同じ体節由来の脊髄と皮膚両者にみられる AVM11)

Wyburn-Mason 症候群 (Bonnet-Dechaume-Blanc 症

候群)

脳、網膜、顔面などに AVM があり、顔面の歪み、てんかん、歯肉出血、視覚障害、脳出血をひきおこす 13)。

CM-AVM 症候群

RASA-1 遺伝子の変異が原因となる家族性に CM と AVM が合併する症候群。全身にピンク色から褐色の丘疹が多発し、四肢あるいは体幹に AVM が合併する例が多い 14)。

LM に関連する症候群

Gorham-Stout 症候群

骨内に発生する LM で、溶骨性の変化をきたす。血管と交通する拡張したリンパ管を骨内に多数認める。慢性的な凝固能異常の原因となる 15)。

検索式

#1 (血管奇形 /AL and SH= 合併症) or (@ 動静脈奇形 /TH and SH= 合併症) or (リンパ管腫 /TH and SH= 合併症) or (ポートワイン母斑 /TH and SH= 合併症) AND (PT= 会議録除く)

#2 (症候群 /TH or 症候群 /AL) or (症候群 /TH or syndrome /AL) or (症候群 /TH or syndromes /AL) AND (PT= 会議録除く)

#3 #1 and #2

参考文献

1) 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* 1879;12:162-167 (エビデンスレベル V)

2) 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* 1922;3:134-139 エビデンス (レベル V)

3) Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998;73:28-36 (エビデンスレベル V)

4) Biesecker LG. The multifaceted challenge of Proteus syndrome. *JAMA* 2001;285:2240-2243 (エビデンスレベル V)

5) Devillers AC, deWaard-can der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenital: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol* 1999;135:34-38 (エビデンスレベル V)

6) Enjolas O. Cutis marmorata telangiectatica congenital. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:161-166 (エビデンスレベル V)

7) Dyll-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 (エビデ

ンスレベル V)

8) 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 (エビデンスレベル V)

9) Morris SJ, Kaplan SR, Ballan K, Tedesco FJ. Blue rubber-bleb nevus syndrome. *JAMA* 1978;239:1887 (レエビデンスレベル V)

10) Marberg K, Dalith F, Bank H. Dyschondroplasia with multiple hemangiomas (Muffucci's syndrome). *Ann Intern Med* 1958;49:1216-1228 (エビデンスレベル V)

11) Cobb S. Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 1915;65:641-649 (エビデンスレベル V)

12) Weber P. Angioma-formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. *Brit J Dermatol* 1907;19:231-235 (エビデンスレベル V)

13) Wyburn-Mason R. Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial nevi, and mental changes. *Brain* 1943;66:163-203 (エビデンスレベル V)

14) Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003;73:1240-1249 (エビデンスレベル V)

15) Gorham LW, Wright AW, Schultz HH, Maxon FC. Disappearing bone: A rare form of massive osteolysis. *Am J Med* 1954;17:674-682 (エビデンスレベル V)

CQ 10

乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか？

<回答>乳児血管腫の一部や fast-flow type の血管奇形では心不全を誘発するおそれがある。

解説

非常に血流の豊富な血管腫や fast-flow type の血管奇形では高拍出性心不全を合併する場合がある。乳児血管腫のうち下肢・臀部・会陰部などの病変で難治性潰瘍、鎖肛などの泌尿生殖器や仙骨部異常を合併する亜型 1) や多発性・びまん性の病変で特に肝血管腫を合併するもの 2)、rapid involuting congenital hemangioma (RICH) 3)、血管奇形では生後早期から存在する AVM や大型の AVM、Parkes-Weber 症候群などで心不全の合併が見られる 4)。

検索式

#1 血管腫 /TH or 血管腫 /AL or 血管奇形 /AL or @ 動静脈奇形 /TH or 血管腫 /TH or リンパ管腫 /TH or ポートワイン母斑 /TH AND (PT= 会議録除く)

#2 心不全 - うっ血性 /TH or 心不全 - 拡張期 /TH AND (PT= 会議録除く)

#3 #1 and #2

#4 #3 AND (CK=乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12))

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;24:356-362 (エビデンスレベル V)

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;21:469-472 (エビデンスレベル V)

3) Konec O, Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, Kozakewich HP. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol*, 2003;33:15-19 (エビデンスレベル V)

4) Knudson RP, Alden ER. Symptomatic arteriovenous malformation in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979;64:238-241 (エビデンスレベル V)

## 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？

推奨グレード (なし) -

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、カラードプラやパルスドプラによる血流波形分析を用いることで vascular channel および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、血管密度およびドプ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は感度 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

国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。

#### 検索式 (PubMed)

#1 "Diagnostic Imaging"

#2 "infant"

#3 sensitivity and specificity Limits: Humans, English, Japanese

#4 hemangioma/diagnosis OR vascular malformations/diagnosis

#5 ("1980"[DP]:"3000"[DP]) AND (#1 AND #2 AND #3 AND #4) Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 38 件

#### 検索式 (医中誌)

#1 血管腫 /TH or 血管腫 /AL or 血管奇形 /AL or @動静脈奇形 /TH or 血管瘻 /TH or リンパ管腫 /TH or ポートワイン母斑 /TH AND (PT= 会議録除く)

#2 (画像診断 /TH or 画像診断 /AL) or SH= 画像診断 AND (PT= 会議録除く)

#3 感度と特異度 /TH AND (PT= 会議録除く)

#4 #1 and #2 and #3

検索結果 67 件

#### 参考文献

- 1) Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP et al. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 214: 747-754, 2000 (エビデンスレベルIV)
- 2) Dubois J, Patriquin HB et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using doppler sonography. *AJR*. 171: 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 (レエビデンスレベル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: 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: 77-84, 2009 (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

#### CQ 13

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？

病理組織学的診断は有用である。特に GLUT-1 は乳児血管腫の特異的マーカーとして血管奇形との鑑別に有用である。

#### 解説

乳児血管腫には proliferating, involuting, involuted の3時期が存在する。乳児血管腫の proliferating phase においては、血管奇形にはみられない血管内皮細胞の増生がみられ、組織学的に両者の鑑別は比較的容易であるが、involuting, involuted phase の乳児血管腫と血管奇形の組織学的鑑別は困難なことが多い1)。最近、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)。乳児血管腫の proliferating, involuting, involuted の3時期いずれでも GLUT-1 は陽性で、GLUT-1 の免疫染色を行うことで両者の鑑別は可能である1)。古典的には巨大血管腫に Kasabach-Merritt 現象が合併することがいわれてきたが、最近の知見では、乳児期の血管系腫瘍や血管腫類似病変で Kasabach Merritt 現象を伴う可能性の高いものとして Kaposiform hemangioendothelioma と tufted angioma が報告されている。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)。Kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma では、いずれも結節性に内皮細胞様の細胞が増生する。ところ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) (いずれも特異性、感度 100%) ことより両者は鑑別可能である。Kasabach Merritt 現象は適切な処置を行わなければ生命予後に関わるため、乳児血管腫と Kasabach-Merritt 現象を起こし得る病変との鑑別は重要である。その病理学的な鑑別診断には 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り、乳児血管腫として非典型的な病変との鑑別に有用である。

#### 検索式

#1 血管腫 /TH or 血管腫 /AL or 血管奇形 /AL or @ 動脈奇形 /TH or 血管瘻 /TH or リンパ管腫 /TH or ポートワイン母斑 /TH AND (PT= 会議録除く)

#2 (臨床検査 /TH or 病理診断 /AL) or SH= 病理学 AND (PT= 会議録除く)

#3 (鑑別診断 /TH or 鑑別診断 /AL) AND (PT= 会議録除く)

#4 #1 and #2 and #3

#### 参考文献

1) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol, 2000;31:11-22 (エビデンスレベル IVb)

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) 11454-11460 (エビデンスレベル IVb)

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 (エビデンスレベル IVb)

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 (エビデンスレベル IVb)

#### 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 (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カ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 opinion4)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5)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 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。

検索式 (PubMed)

#1 "hemangioma/complications OR vascular malformations/complications"

#2 "infant"

#3 "Blood Coagulation Disorders"

#4 ("1980"[DP] : "3000"[DP]) AND (#1 AND #2 AND #3) Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 71 件

検索式 (医中誌)

#1 血管腫 /TH or 血管腫 /AL or 血管奇形 /AL or @ 動静脈奇形 /TH or 血管瘻 /TH or リンパ管腫 /TH or ポートワイン母斑 /TH AND (PT= 会議録除く)

#2 血液凝固異常 /TH AND (PT= 会議録除く)

#3 #1 and #2

検索結果 74 件

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. (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. (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. (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. (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. (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?

推奨グレード

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 1) 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型 (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) が行われたとしている。

(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。

①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。

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。

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、フシジン酸、シゾ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。

#### ②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。

#### ③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 (STPLib<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。

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。

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。

Michell10) 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。

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。

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。

#### ④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。

#### ⑤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 11) が 1 例を、Metz ら 12) 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。

#### 検索式

- #1 "Hemangiomas
- #2 "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR "lymphangioma"[MeSH]
- #3 #1 or #2
- #4 ulcer or ulceration or ulcerate
- #5 therapy[SH]
- #6 #3 and #4 and #5
- #7 ("1980"[Entrez Date] : "2009"[Entrez Date]) AND (#3 and #4 and #5)

#### 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. 2007;151: 684-689. (エビデンスレベル IV a)
- 2) Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas clinical characteristics and response to therapy. J Am Acad Dermatol. 2001;44:962-72. (エビデンスレベル V)
- 3) Wananukul S, Chatproedprai S. Ulcerated hemangiomas: clinical features and management. J Med Assoc Thai. 2002;85: 1220-5. (エビデンスレベル V)
- 4) Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gopal SC, Gupta DK. Conservative management of ulcerated haemangioma--twenty years experience. Int Wound J. 2009;6: 59-62, (エビデンスレベル IV b)
- 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*. 2000; 200: 31-34. (エビデンスレベルV)

6) Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PNMA, Spaun P HM. Management of haemangiomas of infancy: Aretrospective analysis and treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2008; 42: 86-91. (エビデンスレベルV)

7) Morelli JG, Tan OT, Yohn JJ, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1104-05. (エビデンスレベルV)

8) Lacour M, Syed S, Linward J, Harper JL. Role of pulsed dye in the management of ulcerated capillary hemangiomas. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 161-63. (エビデンスレベルV)

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*. 2003; 56: 317-27. (エビデンスレベルV)

10) Michel JL. Treatment of hemangiomas with 595 nm pulsed dye laser dermobeam. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 136-41. (エビデンスレベルV)

11) Sugarman JL, Mauro TM, Frieden I. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arc dermatol*. 2002; 138: 314-316. (エビデンスレベルV)

12) Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, Metry DW. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becapapmin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 867-870. エビデンスレベルV)

## CQ19

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

推奨グレード

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。

解説

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。

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。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α2a15%(2/13)であったとしている。

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。診断は、MRIやCTアンギオグラフィ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。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。

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、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。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。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。

#### 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)。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。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。

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。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。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。

#### 検索式

#1 hemangioma/therapy

#2 hemangioma/pathology

#3 infant

#4 early

#5 #1 and #2 and #3 and #4

#6 ("1980"[Entrez Date] : "2009"[Entrez Date]) AND #1 and #2 and #3 and #4

#### 参考文献

1) Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: Associations and management. *Pediatrics. Pediatr Dermatol* 1997; 14: 174-9. (エビデンスレベルVI)

2) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990; 85(4):491-8. (エビデンスレベルV)

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*. 1996; 129: 346-54. (エビデンスレベルV)

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*. 1997; 131: 643-6. (エビデンスレベルV)

5) Perkins JA, Duke W, Chen E, Manning S. Emerging concepts in airway infantile hemangioma assessment and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141: 207-12. (エビデンスレベルV)

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*. 2007; 151: 684-689. (エビデンスレベルIV a)

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*. 2003; 92: 1216-1222. (エビデンスレベルV)

8) Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg*. 1985; 76:517-526. (エビデンスレベルV)

9) Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ. Bilateral retinal embolization associated with intralesional steroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989; 30: 459-67. エビデンス (レベルV)

10) Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg*. 1986; 17: 229-231. (レベルV)

11) Arneja JS, Mulliken JB. Resection of amblyogenic periocular hemangiomas: indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 125: 274-281. (レベルIV b)

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*. 2007; 119(5):1553-62. (エビデンスレベルV)

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*. 2008; 61: 1479-85. (エビデンスレベルV)

14) Tronina SA, Bobrova NE, Khrineko VP. Combined

surgical method of orbital and periorbital hemangioma treatment in infants. *Orbit*. 2008;27: 249-57. (エビデンスレベルV)

15) Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113: 53-60. (エビデンスレベルV)

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*. 2000;37: 519-84. (エビデンスレベルVI)

18) Mcheik JN, Renaud V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of hemangioma in infants. *Br J Plast Surg*. 2005; 58: 1067-1072. (エビデンスレベルVI)

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*. 2009; 20: 707-709. (エビデンスレベルV)

20) Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109: 1544-1554. (エビデンスレベルIV b)

21) Wu JK, Rohde CH. Purse-string closure of hemangioma: Early results of a follow-up study. *Ann Plast Surg*. 2009; 62: 581-85. (エビデンスレベルV)

22) Vlahovic A, Simic R, Kravljanc D. Circular excision and purse-string suture technique in the management of facial hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:1311-5. (エビデンスレベルV)

## CQ 21

血管奇形に対する切除手術はどのようなものが適応となるか？

推奨グレード 条件つき C1

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。

## 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(1-3)。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(4)。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(5-7)。

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, 8, 9)。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(10-12)。

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(9, 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