

IV 研究成果の刊行物・別冊

血管腫・血管奇形
診療ガイドライン



2013

《血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会》

◆委員長

佐々木 了 KKR 札幌医療センター斗南病院形成外科 センター長
血管腫・血管奇形センター

◆副委員長

三村 秀文 川崎医科大学 放射線医学(画像診断2) 教授

◆編集・作成委員

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 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学 講師
森井 英一 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学 教授
古川 洋志 北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科 講師
渡邊 彰二 埼玉県立小児医療センター 形成外科 部長
力久 直昭 千葉大学医学部 形成美容外科 助教

◆作成委員

宮坂 宗男 東海大学 医学外科学系 形成外科 教授
舟山 恵美 北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科 助教
野村 正 神戸大学 形成外科 特命講師
梶川 明義 福島県立医科大学 形成外科 准教授
大城 貴史 医療法人社団 慶光会 大城クリニック 副理事長
河野 太郎 東京女子医科大学 形成外科学 准講師
大久保 麗 東京女子医科大学八千代医療センター 形成外科
兵頭 秀樹 札幌医科大学医学部 放射線科 講師
吉松 美佐子 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
井上 政則 慶応大学医学部 放射線科 助教
小川 普久 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
荒井 保典 聖マリアンナ医科大学 放射線科 助教
藤原 寛康 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学 助教
野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医員
菅原 俊祐 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 医員

◆協力委員

山田有則	旭川医科大学 放射線医学講座放射線科	講師
作原祐介	北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野	助教
阿保大介	北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野	助教
加藤健一	岩手医科大学 放射線科	助教
川輪陽子	元東海大八王子センター 放射線科	
黒住昌弘	信州大学医学部 画像医学講座	助教
山上卓士	京都府立医科大学大学院 放射線診断治療医学講座	講師
吉松梨香	京都府立医科大学大学院 放射線診断治療医学講座	特任助教
東原大樹	大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学	特任助教
前田登	大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学	助教
渡部茂	川崎医科大学 放射線医学(画像診断1)	特任講師
芝本健太郎	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	医員
橋本政幸	鳥取県立厚生病院 放射線科	部長
岡田宗正	山口大学大学院医学系研究科 放射線医学分野	講師
田中法瑞	久留米大学医学部 放射線医学	准教授
清末一路	大分大学医学部医学科 放射線医学	准教授
馬場康貴	鹿児島大学大学院医師学総合研究科 放射線診断治療学	講師
林 利彦	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	助教
村尾 尚規	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	
蕨 雄大	北海道大学大学院医学研究科・医学部 形成外科	
大澤 昌之	手稲溪仁会病院形成外科	主任医長
七戸 龍司	旭川厚生病院形成外科	主任医長
大芦 孝平	国立がん研究センター皮膚腫瘍科	
吉田 哲也	苫小牧日翔病院形成外科	医長
川北 育子	製鉄記念広畑病院 形成外科	部長
大崎 健夫	製鉄記念広畑病院 形成外科	
浅井 笑子	福島県立医科大学 形成外科	助教
樅山 真紀	福島県立医科大学 形成外科	助手
堀切 将	福島県立医科大学 形成外科	
佐野 仁美	福島県立医科大学 形成外科	
長谷川 晶子	福島県立医科大学 形成外科	
桑田 知幸	福島県立医科大学 形成外科	
杠 俊介	長野県立こども病院 形成外科	副部長
高木 信介	今給黎総合病院 形成外科	部長
頃安 久美子	東京労災病院 形成外科	医員
藤田 幸代	東京労災病院 形成外科	副部長

日笠 壽	大阪船員保険病院 形成外科	部長
吉本 浩	長崎大学病院 形成外科	助教
内田光智子	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
徳元秀樹	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
有川理紗	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
玉田崇和	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
安達直樹	千葉大学医学部 形成美容外科	医員
金 佑吏	千葉大学医学部 形成美容外科	
小坂健太郎	千葉大学医学部 形成美容外科	

◆作成協力

河合 富士美	NPO 法人日本医学図書館協会
山口 直比古	NPO 法人日本医学図書館協会
小嶋 智美	NPO 法人日本医学図書館協会

◆事務局

松井 裕輔	川崎医科大学 放射線医学(画像診断 2)	臨床助教
田村 梨紗	川崎医科大学 放射線医学(画像診断 2)	
亀之園 麻美	川崎医科大学 放射線医学(画像診断 2)	

序

体表・軟部の血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と呼称されることが多いのですが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱し、国際的に標準化されつつある ISSVA 分類では別の疾患です。血管腫・血管奇形の診断・治療法は確立していなかったために、治療方針に混乱を招いてきました。血管腫・血管奇形の診療にはその疾患概念の説明、適切な治療法についての指針が求められており、ガイドラインの果たす役割は非常に大きいと思われます。

本ガイドラインは平成 21－23 年度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班」(佐々木班)が日本形成外科学会、日本 IVR 学会と協力して作成し、平成 24 年度に最終的に完成しました。医療従事者にとって診断・治療指針になると共に、患者・市民にとっても疾患のガイドとなることを期待しています。ガイドラインは診療の進歩に伴い刷新されるべきものであり、改訂にむけての多くの関係者からのご意見・ご批判をいただきたいと存じます。

最後に日常診療・研究・教育にお忙しい中、本ガイドライン作成のための膨大な作業に取り組んでいただいた作成委員、協力委員の皆様に心より感謝申し上げます。

平成 25 年 3 月

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

佐々木 了

川崎医科大学 放射線医学(画像診断 2)

三村 秀文

《目次》

作成の経緯および手順	P.1
第1章：疾患の概説と診断のポイント	
1. ISSVA 分類	P.6
2. 血管腫・血管奇形の病理診断	P.10
3. 乳児血管腫(Infantile Hemangioma)	P.14
4. 静脈奇形(Venous Malformation: VM)	P.20
5. 動静脈奇形(Arteriovenous Malformation: AVM)	P.24
6. リンパ管奇形(Lymphatic Malformation: LM)	P.28
7. 毛細血管奇形(Capillary Malformation: CM)	P.33
8. 症候群	P.37
第2章：Clinical Questions & Answers	
CQ 1 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？	P.46
CQ 2 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？	P.47
CQ 3 乳児血管腫および血管奇形は心不全を誘発するか？	P.51
CQ 4 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？	P.52
CQ 5 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？	P.55
CQ 6 血管腫・血管奇形で合併する血液凝固異常は Kasabach-Merritt 現象か？	P.57
CQ 7 乳児血管腫における潰瘍形成に有効な治療法は何か？	P.59
CQ 8 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)？	P.63
CQ 9 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？	P.67
CQ 10 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？	P.70
CQ 11 乳児血管腫に対する色素レーザー照射は有益か？	P.72
CQ 12 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？	P.73
CQ 13 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？	P.75
CQ 14 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？	P.77
CQ 15 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？	P.79
CQ 16 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？	P.81
CQ 17 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？	P.83
CQ 18 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？	P.85
CQ 19 リンパ管奇形に対する硬化療法は有効か？	P.87
CQ 20 静脈奇形に対する硬化療法は有益か？	P.90
CQ 21 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？	P.93
CQ 22 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？	P.96
CQ 23 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？	P.101
CQ 24 乳児血管腫に対する塞栓療法は有用か？	P.105
CQ 25 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。	P.107
CQ 26 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？	P.109
CQ 27 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？	P.111

CQ 28	乳児血管腫・血管奇形に対する薬物投与は有効か？	P.112
CQ 29	乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？	P.115
CQ 30	血管腫・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？	P.117
CQ 31	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？	P.120
CQ 32	乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用か？	P.122
CQ 33	乳児血管腫および血管奇形の冷凍凝固療法は有用か？	P.125
CQ 34	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？	P.127

ガイドライン作成の経緯および手順について

1. 血管腫・血管奇形診療の現状と診療ガイドラインの必要性

体表・軟部の血管腫・血管奇形の大半は原因不明で根本的な治療法が確立しておらず、多くの患者は専門医を求めて多数の医療機関を受診し、治療難民といえる状態にある。血管腫・血管奇形は慣用的に「血管腫」と呼称されることが多いが、血管腫・血管奇形診療の国際学会が提唱している ISSVA 分類 (ISSVA: The International Society for the Study of Vascular Anomalies) では両者は別の疾患であり、この分類は国際的に標準化されつつある。一般に「血管腫」と診断されるもので最も頻度の高いのは乳児血管腫であり、多くは小児期に自然消退する。一方、血管奇形は自然消退することなく、疼痛、潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等をきたす。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。血管奇形には、病変が小さく切除治療が可能なものから、多発性あるいは巨大で周囲組織に浸潤し治療に抵抗性を示す難治性の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・海外での詳しい実態調査は行われていない。血管腫・血管奇形の診断・治療法は確立しておらず、慣用的表現である「血管腫」と一括して呼称されることが多いため、治療方針について混乱を招いており、誤った治療が行われることも少なくない。また血管奇形に対しては、切除術と並んで硬化療法・塞栓術が有効であり、欧米では標準的に施行されているが、本邦では頭部・体幹の塞栓術を除いて保険認可されていない。主たる治療法が認可されていないことは治療難民を生じている大きな原因となっている。混乱がみられる血管腫・血管奇形の診療にはその疾患概念の説明、適切な治療法についての指針が求められている。

2. ガイドライン作成の目的

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」は一般実施医ならびに一般市民を対象とし、血管腫・血管奇形に関して evidence based medicine (EBM) の手法に基づいて、効果的・効率的診療を整理し、安全性を検証し、体系化することを目的とした。

3. 作成の経緯

平成 21 年度より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班」が発足した (平成 21-23 年度研究代表者 佐々木 了、平成 24-25 年度研究代表者 三村 秀文)。この研究班は「難治性血管腫・血管奇形」についての研究を行っているが、難治性病変の診療についての研究を行う前提として、「血管腫・血管奇形」の疾患概念、治療を整理し、解説する必要があると考えられた。研究班活動の一環として「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成することとなった。血管腫・血管

奇形を主に診療する形成外科・放射線科の学会「日本形成外科学会」「日本 IVR 学会」から主たる委員を選出し、研究班と協力して本ガイドラインが作成された。

4. 作成方法

本ガイドラインは「Mind 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に従って作成された。血管腫・血管奇形の日常臨床に携わる作成委員がクリニカルクエスション (CQ) を合計 56 項目列挙し、これを整理・調整し、その中から 34 個の項目を CQ として採用した。

各々の CQ 毎に文献検索のためのキーワードを設定し、1980 年から 2009 年にかけて出版された文献を Pubmed、医学中央雑誌を用いて検索した。それらのアブストラクトを基に CQ との関連が乏しい文献を除き、構造化抄録を作成した。その中からエビデンスレベルの高い文献を優先して抽出し、作成委員が CQ 回答を作成し、推奨グレード、解説を作成した。

CQ 回答の推奨グレード (表 1)、文献のエビデンスレベル (表 2) は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準じたが、エビデンスが乏しい、あるいはエビデンスレベルが低い CQ 回答・推奨グレードの決定には作成委員会の議論およびその合意を反映させることとした。

作成された診療ガイドラインは「2010 年 4 月日本形成外科学会総会」「2010 年 5 月日本 IVR 学会総会、血管腫・血管奇形 IVR 研究会」で報告、検討された。2011 年 3 月から 6 月「血管腫・血管奇形研究会」「血管腫・血管奇形 IVR 研究会」ホームページにガイドライン案が公開され、パブリックコメントを募った。これらを基にガイドライン案が検討・ブラッシュアップされ、最終的な CQ 回答、解説が完成した。こうしてガイドラインの骨子は平成 23 年度までに作成されたが、平成 24 年度に「血管腫・血管奇形疾患概説・診断のポイント」が序文として追加され、平成 25 年 3 月に完成した。

5. ガイドラインの使用法の留意点

ガイドラインは「血管腫・血管奇形」診療についての指針であるが、作成時点での指針である。本疾患の進歩しつつある診療を規制するものではなく、診療環境や患者の個別性に応じて柔軟に使用されるべきものである。ガイドラインの記載そのものについては作成委員会が責任を負うが、診療結果についての責任は治療担当医が負うべきで、ガイドライン作成委員会が負うべきものではない。

本疾患の研究はエビデンスレベルの高い文献は乏しく、多くはケースシリーズや症例対象研究であった。そのため EBM に基づく診療ガイドラインとしては十分なものとは言えず、今後研究の進歩に伴って改定されるべきものである。

作成のための資金源と委員との利害関係

血管腫・血管奇形ガイドライン作成の資金は、平成 21-23 年度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班」の研究助

成金によるものであり、民間企業等の支援は受けていない。

今後の予定

本ガイドラインは公表後、その内容について関連学会の評価を受ける。さらに 5 年後をめどに改定を行う。

表 1 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

表 2 エビデンスのレベル分類

レベル	内容
I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケースシリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

第1章

疾患の概説と 診断のポイント

1. ISSVA 分類

概説

【概念】

The International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA)は1992年に発足し、学際的且つ国際的な協力をISSVAの指針とし、病変の理解を深め、マネージメントを改善することを主要目的としてきた。“血管腫(angiomias)”や“血管性母斑(vascular birthmarks)”の多様な医学用語は長きにわたり患者の治療に関与する様々な医学専門家(小児科医、皮膚科医、外科医、放射線科医、血管医、眼科医、耳鼻咽喉科医、病理医)の間で障害になっていた。この学術会議の会員が議論の中で古い用語“血管腫”や“母斑”を破棄することを決定した。1996年の学術会議で採択されたISSVA分類(表1、2)^{1,2)}は極めて根本的な分類体系であり、我々に共通言語を与えた。今日vascular anomalyは2種類に分類されている:血管性腫瘍(乳児血管腫は最も一般的なタイプだが、他の希な血管性腫瘍も大人と同じように子供にもみられる)と血管奇形である。この体系は1982年に発表されたMullikenとGlowackiが創始した生物学的研究³⁾に基づいており、これは血管性母斑を適切に識別する基礎となった。

血管性腫瘍は臨床的外観、放射線学的、病理学的特性、生物学的性状に基づき血管奇形とは区別される。末尾に付け加えられる”oma(腫瘍)”は腫瘍細胞の増殖を意味し、したがって”angioma”、“hemangioma”、“lymphangioma”を血管奇形に用いるのは誤っている。血管性腫瘍は細胞(主に内皮)の過形成によって発育する。非常によくみられる乳児血管腫は実際に良性の血管性腫瘍である。その一方、血管奇形は細胞増殖の乏しい内皮を持ち、形態形成の局所的な異常と考えられ、杯形成と脈管形成を制御する経路の機能障害により引き起こされたと考えられる。乳児血管腫と血管奇形の相違点を表に示す(表3)²⁾。血管性腫瘍はそのタイプにより消退または存続する。血管奇形は決して消退せず、生涯存続する。それらのほとんどは小児期に成長に比例して増大し、治療しなければ経時的に悪化するものがある。血管性腫瘍と血管奇形の識別は臨床的、放射線学的、病理学的特徴と罹患率だけでなく、それらの治療法が全く違うことも非常に重要である。

血管性腫瘍と血管奇形を分けることに加えて、さらに血行動態と優位な異常脈管に基づく血管奇形の細分類も作成された。血管奇形は低流速(slow-flow)か高流速(fast-flow)かであり、それらは毛細血管奇形(capillary malformation: CM)、静脈奇形(venous malformation: VM)、リンパ管奇形(lymphatic malformation: LM)、または動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)に細分類される。これは非常に重要である。なぜなら、それらのマネージメントは診断と治療のいずれに関してもサブタイプによって異なるからである。一部の患者は複合の混合型血管奇形を有し、CVM、CLM、CLVM、LVM、C-AVM、又はL-AVMと定義される。それらの症候群の多くはいまだに名祖の専門用語を用い識別される。(以上2)より引用)

近年ISSVA分類に基づいて診断を行い、治療方針を決定することが国際的に標準化しつつある。ISSVA分類の利点は、なるべく単純でわかりやすい世界共通の病名を用いて血管腫と血管奇形を区別することにより、適切な臨床診断と治療方針を導くことにある。しかし、日本ではこのような血管腫・血管奇形の疾患概念・分類方法がほとんど知られていない。慣用的用語を含め、従来からの名称が広く使用されており(表4)、様々な分類が使用され続けることによる混乱は続いており、ISSVA分類の啓蒙・普及が待ち望まれる。

乳児血管腫 (infantile hemangioma)

幼児血管腫は幼児期に最も多い腫瘍で、血管内皮細胞の腫瘍性増殖とアポトーシスによる消退をきたす。生後1~4週に出現し、1年以内に急速に増大する(増殖期)。その後90%以上の血管腫は5~7歳までに数年かけて徐々に自然消退する(消退期)。3-9:1の頻度で女性に多い。局面型、腫瘤型、皮下型があり、皮下型では静脈奇形と混同されることが多い。幼児血管腫では増殖期、消退期を通じて erythrocyte-type glucose transporter 1(GLUT1) 免疫染色が陽性となるのに対し、血管奇形では陰性となる。

多くの血管腫は自然消退するため、経過観察のみで特に治療を必要としないが、整容目的でレーザー治療や切除が行われることもある。重要臓器の圧迫、機能低下、気道閉塞を生じる可能性がある病変に対しては、ステロイドの全身投与あるいは局注、インターフェロンの投与、塞栓術、外科手術などが施行される。

血管奇形 (vascular malformation)

血管奇形は発生学的には胎生4~10週の末梢血管系形成期の異常によって生じ、その構成成分によって、毛細血管奇形、静脈奇形、リンパ管奇形、および動静脈奇形等に分類される。発生頻度に性差はなく、成長期などにゆっくりと増大し、消退しない。

1) 静脈奇形 (venous malformation: VM)

静脈奇形は筋層外皮の低形成をきたした拡張した静脈腔で構成される。従来海綿状血管腫、筋肉内血管腫と呼ばれてきた病変は静脈奇形である。周囲組織の圧迫、血栓形成による疼痛や機能障害を生じることがある。

静脈奇形の保存的治療には、疼痛や腫脹に対して弾性衣類による圧迫が用いられる。疼痛・出血・機能障害を有するか経過観察で急速に増大する病変に対して、あるいは整容目的で、従来手術が行われてきたが、近年硬化療法が手術に取って代わる治療になりつつある。

2) 動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM)

動静脈奇形は動脈と静脈が正常の毛細血管床を介さずに、異常な交通を生じた先天性の病変である。動静脈奇形の臨床症状をSchöbinger分類(表5)⁴⁾で示す。

動静脈奇形の保存的治療として、四肢病変では、静脈圧上昇による疼痛や腫脹に対して、弾性衣類による圧迫が用いられる。動静脈奇形の積極的な治療としては手術や塞栓術・硬化療法があるが、適応・方法は確立されていない。

3) 毛細血管奇形 (capillary malformation: CM)

皮膚の毛細血管拡張による赤色から暗赤色の色素斑であり、顔面・体幹部に好発する。単純性血管腫、port-wine stain と呼ばれてきた病変である。整容目的の治療が主となり、積極的治療としてはレーザー治療・切除が行われる。血管内治療の適応とはならない。

4) リンパ管奇形 (lymphatic malformation: LM)

リンパ管の形成不全であり、胎生期の未熟リンパ組織がリンパ管に接合できずに、孤立してのう腫状に拡張した病変と考えられている。リンパ管腫と呼ばれてきた病変である。Microcystic(従来 of lymphangioma)、macrocytic(従来 of cystic hygroma)に分類される。しばしば炎症を伴い、一時的に増大し、腫脹・発赤・熱感・疼痛を来す。保存的治療としては炎症を来した際に抗生剤、抗炎症剤が投与される。積極的治療としては硬化療法・切除が行われる。

(三村 秀文)

【参考文献】

- 1) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-710.
- 2) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. pp1-18, Cambridge University press, New York, 2007.
- 3) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-422.
- 4) 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.

表 1 ISSVA Classification of Vascular Anomalies

Tumors	Malformations
Hemangioma	simple
Other	capillary (C) lymphatic (L) venous (V)
	combined AVF, AVM, CVM, CLVM, LVM, CAVM, CLAVM

*ISSVA = The International Society for the Study of Vascular Anomalies.

表 2 Updated ISSVA classification of vascular anomalies.

<i>Vascular tumors</i>	<i>Vascular malformations</i>
Infantile hemangiomas	<i>Slow-flow vascular malformations:</i>
Congenital hemangiomas (RICH and NICH)	
Tufted angioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Capillary malformation (CM) Port-wine stain
Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Telangiectasia Angiokeratoma
Spindle cell hemangioendothelioma	Venous malformation (VM) Common sporadic VM
Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.)	Bean syndrome Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)	Glomuvenous malformation (GVM) (glomangioma) Maffucci syndrome Lymphatic malformation (LM)
	<i>Fast-flow vascular malformations:</i>
	Arterial malformation (AM) Arteriovenous fistula (AVF) Arteriovenous malformation (AVM)
	<i>Complex-combined vascular malformations:</i> CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM

C=capillary; V=venous; L=lymphatic; AV=arteriovenous; M=malformation. RICH=rapidly involuting congenit hemangioma; NICH=noninvoluting congenital hemangioma.

表 3 Infatile hemangioma と vascular malformation の相違点

	Infatile hemangioma	Vascular malformation
発症時期及び経過	幼小児期 (増殖期, 消退期, 消失期)の3期がある	治療しなければ生涯続く 成長に比例して増大 / 少しずつ増大
男:女	1:3~9	1:1
細胞	内皮細胞のturnover亢進 肥満細胞数の増加 基底膜の肥厚	内皮細胞のturnover正常 肥満細胞数正常 基底膜は薄い
増大の起点	ない(不明)	外傷, ホルモンの変化
病理	増殖期, 消退期, 消失期に応じて特徴的 GLUT1+	CM, VM, LM, AVMそれぞれの特徴 GLUT1-
治療	自然消退, 薬物治療, 手術, レーザー	病変に応じてレーザー, 手術, 塞栓療法, 硬化療法など

GLUT1=glucose transporter 1

表 4 ISSVA 分類と従来の分類の対比:

従来の分類		ISSVA分類	
		血管性腫瘍	vascular tumor
莓状血管腫	strawberry hemangioma	乳児血管腫	infantile hemangioma
		血管奇形	vascular malformation
海綿状血管腫	cavernous hemangioma	静脈奇形	venous malformation
静脈性血管腫	venous hemangioma		
筋肉内血管腫	intramuscular hemangioma		
滑膜血管腫	synovial hemangioma		
動静脈血管腫	arteiovenous hemangioma	動静脈奇形	arteriovenous malformation
単純性血管腫	hamangioma simplex	毛細血管奇形	capillary malforamtion
毛細血管拡張症	teleangiectasia		
ポートワイン斑	portwine stain		
リンパ管腫	lymphangioma	リンパ管奇形	lymphatic malformation
	cystic hygroma		

表 5 Schöbinger's classification

Stage	Features
I 静止期	皮膚紅潮, 温感
II 拡張期	血管雑音, 拍動音の聴取, 増大
III 破壊期	疼痛, 潰瘍, 出血, 感染
IV 代償不全期	心不全

2. 血管腫・血管奇形の病理診断

概説

【正常構造】

血管は、中枢側より動脈、毛細血管、静脈に分けられる。動脈はその太さにより、弾性動脈、筋型動脈、小動脈、細動脈にわけられ、壁構造も各々で異なる。しかし、血管腫・血管奇形の病変として採取される組織における動脈は、大抵が小動脈、細動脈レベルであり、以後動脈とは、これらのレベルの動脈を指す。動脈は HE 染色で好酸性に染まる厚い壁をもち、円形の管腔を有する。これに対し、毛細血管は扁平な内皮細胞に覆われた細い管腔を有し、動脈のような壁をもたない。静脈は動脈の近傍に存在することが多く、動脈壁よりも薄い壁をもち、動脈より拡張した不整形の管腔を有する。

Elastica van Gieson (EVG)染色では弾性線維が青黒色に染まる。動脈壁は内弾性板、外弾性板と呼ばれる二層の弾性線維をもつことが多いが、静脈壁には薄い弾性線維層のみで見られるのみであるため、EVG 染色は動脈や静脈を判別するのに便利な染色方法である。

リンパ管もさまざまな径のものがあり、太さに応じて壁構造も変化する。もっとも細いリンパ管は毛細血管と類似した構造であり、HE 染色のみで両者を鑑別することは困難である。毛細血管内皮は CD31 や CD34 に対する免疫染色で陽性、リンパ管内皮は podoplanin に対する免疫染色 (抗体名は D2-40) で陽性になる。両者を厳密に判別するためには、免疫染色が必須である。CD31 や CD34 がリンパ管内皮に発現することもあるが、血管内皮と比較すればきわめて発現量は弱い。

【「-angioma」の概念の変遷】

光学顕微鏡で標本を観察した際、血管やリンパ管が増えている状態も、奇妙な拡張を示して正常の構造をとらない状態も、血管やリンパ管が「目立つ」という意味では同じである。ISSVA 分類が提唱される以前は、この血管やリンパ管が「目立つ」状態を一括して「-angioma」、つまり「hemangioma (血管腫)」あるいは「lymphangioma (リンパ管腫)」と呼んだ。例えば拡張した血管腔が海綿状構造をとる病態には海綿状血管腫 (Cavernous hemangioma) という名称が付けられた。このように、増殖する細胞の形態や構成する管腔の形態、さらに増殖する場などを示す様々な形容詞を組み合わせて多くの名称が提唱された。

ところが、従来「血管腫、リンパ管腫」とされてきた病態の中には、臨床的に腫瘍というには違和感のある病態があることが知られていた。幼少時によくみられる乳児血管腫は比較的急速な増大を示した後に消退するが、このような比較的急速な増殖は示すのではなく、体の成長とともに徐々に病変が大きくなるものの決して消退しない病態である。この一群の病態では血管やリンパ管を構成する細胞に顕著な増殖はなく、そのかわり異常な吻合や構造がみられた。そこで、これらの病態を「血管奇形」として扱うことが提唱された。これが ISSVA 分類である¹⁻³⁾。要するに ISSVA 分類は、血管やリンパ管が「目立つ」病変を、構成する細胞の生物学的特徴により「-angioma (血管腫、リンパ管腫)」と「malformation (奇形)」に大きく分けたものである。前述した海綿状血管腫は、静脈の形態をとる異常血管の拡張であり、内皮細胞が増生した状態ではない。このため、現在の ISSVA 分類では静脈奇形 (Venous malformation) と改名されている。

病理総論では、一般的に「-angioma」という接尾語は、血管またはリンパ管の「良性腫瘍」をさす。良性腫瘍は単一の細胞に由来するモノクローナルな細胞で構成される。ところが、ISSVA 分類における「-angioma」は、一般の病理総論と異なり、過形成であれ腫瘍性であれ、血管やリンパ管を形成する細胞が増殖している状態を指し、あくまでも「malformation (奇形)」の対立概念として使われる。

【「-angioma (血管腫、リンパ管腫)」と「malformation (奇形)」の鑑別】

2002年に改定された骨軟部腫瘍のWHO分類⁴⁾では、「良性の血管病変が、奇形であるのか真の腫瘍であるのか、あるいは場合によって反応性の病変であるのか決定することは、しばしば困難である」とされている。血管やリンパ管が「目立つ」というだけで、安易に「血管腫」「リンパ管腫」と診断できた時代は、ある意味、病理医にとって比較的楽な時代だったといえよう。2007年に発行された「Histological typing of soft tissue tumors (Weiss and Enzinger) 第5版」⁵⁾では、血管腫とは、通常単層の内皮細胞で覆われた成熟した脈管からなる「良性腫瘍または奇形」と記載されている。またリンパ管腫とは、海綿状、嚢胞状に拡張したリンパ管からなる「良性腫瘍または奇形」とされている。つまり、「腫瘍」であるのか「奇形」であるのかを鑑別することをやめ、一括して血管腫、リンパ管腫という名称をつける立場がとられている。

両者を鑑別することは困難な場合もあるが、大抵は次のように病理診断を下すことが多い。まず、標本全体を観察し、血管やリンパ管を構成する細胞そのものが増殖しているのか、血管やリンパ管の形に異常があるのかを判断する。構成細胞が増殖している場合は、大抵血管性腫瘍であり、形態異常がある場合は奇形である。細胞の核に著明な核小体が認められた場合や、細胞の数自体が明らかに増加しているもの、また内皮細胞が扁平ではなく腫大することなどが、増殖性の病変であると判断するポイントである。次に、増殖や奇形を呈している細胞の性質を免疫染色や特殊染色にて検討し、年齢、性別、いつから存在する病変であるか、さらに肉眼所見や画像所見の情報を加味し、病理診断を決定する。以下、具体的な疾患について概説する。

【血管奇形の病理診断についての概説】

血管奇形は、構造に異常をきたした管腔が動脈、静脈、毛細血管、リンパ管いずれであるかにより、動脈奇形 (Arterial malformation, AM)、静脈奇形 (Venous malformation, VM)、毛細血管奇形 (Capillary malformation, CM)、リンパ管奇形 (Lymphatic malformation, LM)に分類される。複数の成分が混在する病変も多く、その場合は存在する成分を列挙し、毛細血管静脈奇形 (Capillary-venous malformation, CVM)などと呼ぶ。動脈奇形は通常単独で存在することはなく、動脈と静脈の中間的な血管をもち、実際には動静脈奇形 (Arterio-venous malformation, AVM)であることが多い。

VMでは結合組織中にいびつに拡張した血管がみられ、壁に薄い弾性線維が認められる。また、拡張血管の壁には平滑筋も存在し、Smooth muscle actin に対する免疫染色で染めると容易に判断できる。ただし、壁の一部で平滑筋を欠損することも多い。必須ではないが、拡張血管の中に血栓が認められ、石灰化を伴うことも多い。画像所見でみられる静脈石の本態は、血栓の石灰化である。

CMはVMと比較して拡張した血管の形状が比較的円形である。場合によってはCMの血管周囲に厚い壁が認められ、動脈成分と間違われることもある。EVG染色により弾性線維を染色することで、CMの壁か動脈壁かを判別できる。

CMもVMも内皮細胞がCD31、CD34に対する免疫染色で陽性になることが多い。免疫染色による内皮細胞の染色は重要で、HE染色でVMと考えていた病変にpodoplaninに対する免疫染色(D2-40による染色)を行うと、podoplanin陽性の管腔が混在することがあり、実はリンパ管静脈奇形(Lymphatic-venous malformation, LVM)であった症例も多い。

【血管性腫瘍の病理診断についての概説】

細胞が増殖した病変である場合、血管性腫瘍となるが、性別や年齢、いつから存在した病変であるかという情報が診断には重要である。比較的幼少時に存在する血管性腫瘍として、乳児血管腫、先天性血管腫、Tufted angioma、Kaposiform hemangioendothelioma (KHE)がある。

乳児血管腫は生下時には存在しないが、生後すぐに増大をはじめ、やがて消退する病変である。増大している時期は内皮細胞や周皮細胞(内皮細胞の周囲に存在する細胞で、実態は不明)の著明な増生のみが目立ち、血管腔はわずかにスリット状にみられる程度である。消退が始まれば、丸く開いた血管腔が目立つようになり、やがて内皮細胞や周皮細胞はアポトーシスに陥って肥厚した基底膜のみがみられるようになり、最終的には病変部は大半が脂肪に置き換わる。乳児血管腫の大きな特徴は、増大する時期から消退する時期を通し、いずれの時期でも免疫染色で内皮細胞がグルコースのトランスポーターの一種であるGLUT-1に陽性を示すことである⁶⁾。他の血管腫では内皮細胞はGLUT-1陰性であることより、鋭敏な鑑別方法として用いられる。

先天性血管腫は、生下時から存在する血管腫で、その後の経過が消退するかどうかで、Rapidly-Involuting Congenital Hemangioma (RICH)とNon-Involuting Congenital Hemangioma (NICH)に分けられる。RICHもNICHも組織学的にはほぼ同様で、内皮細胞と周皮細胞の増殖巣のなかに、拡張した静脈性の血管が混在した病変である。

Tufted angiomaでは、著明な増殖を示す毛細血管内皮および周皮細胞の集簇がみられ、増殖する細胞の核は円形から楕円形である。KHEでも毛細血管内皮および周皮細胞が著明な増殖を示しているが、増殖細胞の形態が紡錘形を示す部分がある。低倍率で観察して、Tufted angiomaでは増殖する腫瘍細胞が球状の胞巣を形成するのにに対し、KHEでは比較的境界が不明瞭な増殖巣をみる。Tufted angiomaでは、胞巣と胞巣の間に拡張したリンパ管がみられることが多い。リンパ管内皮のマーカーであるpodoplaninの発現を免疫染色で検討すると、Tufted angiomaの腫瘍細胞は陰性で、拡張したリンパ管のみで陽性を示す。これに対し、KHEでは増殖する紡錘形腫瘍細胞の辺縁部でpodoplanin陽性所見が認められる^{7,8,9)}。ただし、最近では、Tufted angiomaともKHEとも鑑別が困難な症例も報告されており¹⁰⁾、両者はオーバーラップする疾患群の可能性がある。

(森井 英一)

【参考文献】

- 1) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: Hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24:701-710.
- 2) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. pp1-18, Cambridge University press, New York, 2007.
- 3) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-422.
- 4) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Fletcher DM, Unni KK, Mertens F. eds, IARC Press, 2002.
- 5) Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th edition. Mosby Elsevier, 2008.
- 6) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*, 2000;31:11-22.
- 7) 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;18:11454-11460
- 8) 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;28:559-568.
- 9) 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.
- 10) Rimella A, Huu L, Jokinen CH, Ruben BP, Mihm MC, Weiss SW, North PE, Dadras SS. Expression of Prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1563-1573.