

3. 乳児血管腫 (Infantile Hemangioma)

概説

【概念】

本疾患は、異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖が本態の病変であり、細胞増殖による急速な増大を新生児期から乳児早期にもたらし、生後1歳6カ月程度をピークとして腫瘍細胞の増殖活性が低下するとともに細胞死により腫瘍が縮小し、最終的には異常な細胞は消失する。「莓状血管腫」という用語が本邦では汎用されているが、血管病変を腫瘍と奇形に分類するISSVA分類¹⁾に則って、Infantile Hemangiomaの邦訳として乳児血管腫と呼称されつつある。乳児血管腫(莓状血管腫)の皮下病変と静脈奇形は病態が全く異なるが、切除標本の病理学的名称である「海綿状血管腫」として同一の疾患名で呼称されていることが少なくないため、その鑑別には注意を要する。

【疫学】

小児、中でも乳児に発生する腫瘍では最も頻度が高いとされる²⁾。発生頻度に人種差が存在し、1歳の白人では10-12%に存在するが日本人では0.8%とされ³⁾、発症率の男女比は1:3と女性に多い。家族性の発生はきわめて稀である。80%の乳児血管腫は単発であり、20%が多発性⁴⁾とされている。発生部位は頭頸部60%、体幹25%、四肢15%とされ⁵⁾、頭頸部に多い。皮膚表面に多発性に乳児血管腫が認められた場合に内臓に乳児血管腫が発生する可能性があるが、極めて稀である。

【原因】

発生原因は不明である。血管系の細胞に分化するべき中胚葉系前駆細胞の分化異常あるいは分化遅延による発生学的異常とする説⁶⁾や血管内皮細胞の増殖関連因子の遺伝子におけるgermlineとsomatic mutationのcombinationとする説⁷⁾等、多種多様な仮説があるが確定しているものはない。

【経過】

統計上40%の患者には生下時に乳児血管腫が存在しなかったという報告⁸⁾があり、存在する場合には周辺が白色を示す局所の発赤や毛細血管拡張症として認められる⁹⁾。生後数週間以内に細胞増殖が開始され急速に増大し、やがて細胞増殖と細胞死のバランスから増大が止まり、その後徐々に縮小するという経過をたどる。増殖開始時期から増大が止まるまでの期間を増殖期、徐々に縮小していく時期を消退期、変化がなくなる時期を消失期と呼称し、増殖期は生後より6カ月から20カ月まで、消退期が1歳6カ月から5歳程度までとされている⁸⁾が、期間に関しては症例による差が大きい。最終的には機能的な問題を残さず消失する症例が多いが、整容的な問題が遺残する場合や、眼窩や気道など発生部位や腫瘍の大きさによっては機能的な問題が発生する場合もある。

【病理組織】

増殖期・消退期・消失期のそれぞれに病理組織像は異なる。増殖期においては大量の血管内皮細胞と外皮細胞からなる毛細血管が増生し分葉状の組織塊を形成している。異常な血管内皮細胞はGlut-1の免疫染色で特異的に染色される⁹⁾。消退期には異常な血管内皮細胞がapoptosisにより減少し毛細血管も徐々に消失してい

き、消失期では線維脂肪組織に置換される。

【臨床症状と理学的所見】

臨床分類も多種存在しているが、皮膚表面から深部にかけての腫瘍細胞の局在により主として局面型・腫瘤型・皮下型の3種に大別され¹⁰⁾、それぞれに症状や理学的所見が異なる。局面型は血管拡張や発赤といった初期症状ののちに皮膚表面からわずかに隆起し、境界明瞭な鮮紅色斑となる。熱感はずかにはあるが拍動は通常触知しない。疼痛はないようであるが搔痒感があり搔爬する様子が見られる事がある。消退時期は他の2型と比べ早期であり、整容的な問題は比較的少ない。腫瘤型は初期症状ののち早期に隆起し、境界明瞭な赤色斑と弾性やや硬で境界が比較的明瞭な一塊の腫瘤として触知される。皮膚表面の赤色斑と皮下に触知する腫瘤の範囲は必ずしも一致しない。腫瘤の大きさには日内変動があり、熱感・拍動を触知することが多い。擦過により容易に皮膚潰瘍化し、感染や出血が見られる事がある。消退して腫瘤としては縮小しても赤色斑部がしわ状に萎縮した皮膚として残存する事が多く、整容的な問題になりやすい。皮下型は表面に皮膚病変がないため赤色斑や熱感を触知する事はなく、弾性やや硬で境界が比較的明瞭な腫瘤として触知される。消退後に表面皮膚の整容的な問題がなくても皮下の腫脹が遺残する事がある。

腫瘤を形成する腫瘤型と皮下型においては発生部位とその大きさにより増殖期に機能的な問題が発生する事がある¹¹⁾。鼻部・頸部の病変では腫大による呼吸困難、眼瞼眼窩内の病変では腫大による形態覚遮断性弱視や乱視、口唇では潰瘍化による哺乳困難、陰部では潰瘍化や腫大による排尿排便困難、部位を問わず腫瘤が大きい場合に高拍出性心不全による哺乳困難と体重増加不良が認められる事がある。

【治療方法】

さまざまな治療方法があるが、これらの治療成績を厳密に比較した報告は少ない。急速に身体が成長し成熟していく、特に中枢神経の発達が顕著な乳幼児に対して治療を行うことを自覚することが重要である¹²⁾。

<外科手術>

消退期以降において有効な治療方法である。腫瘍からの出血等の緊急性がない限り増殖期には通常適応がない。手術以外の治療で生じてしまった皮膚瘢痕なども併せて治療できる。術中出血のリスクを考慮し増殖期の手術を可及的に避け消退期後半から消失期に手術を行うと、腫瘍の増大でもたらされるtissue-expanding effect によって腫瘍切除後の組織欠損創の閉鎖が容易となる。

<色素レーザー>

増殖期のごく早期に照射することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制し可及的に消退期に誘導することを目的として治療が行われている。臨床的に大きく危惧すべき問題がない病変に対する照射の必要性に関しては意見が分かれ、エビデンスレベルの高い報告からは積極的な照射の必要はないとされている。新生児期の平坦な病変が腫瘤を形成するか否かを判定することが相当困難であるため、病変において危惧すべき問題が発生するか否かの近未来予測は困難である。照射条件・方法についてはさまざまな報告がある。

<炭酸ガスレーザーなど>

ごく小範囲の病変に対し直接的にエネルギーを加えタンパク凝固することにより、細胞数減少・容積減少を図る。気道内病変に古くから用いられており有用である。

<Cryosurgery>

腫瘤を形成するタイプに対し表面だけでなく深部の細胞に対して作用することを目的に施行される。

手技は比較的容易であるが、腫瘍縮小効果を得るが皮膚表面には癒痕形成しないための圧抵時間など、施術の加減には相当な熟練を要する。軽度の癒痕形成を伴うことがある。外科切除と組み合わせて手術前に cryodestruction を行い、良い結果を得た報告がある。

<塞栓術>

巨大病変で心負荷が大きい場合に考慮する。

薬物療法

主な薬剤の作用部位は以下と考えられている。

- ①乳児血管腫から分離される幹細胞 (hemangioma-derived stem cells in tumor:hemSCs) の Vasculogenesis(de novo formation of new vasculature)の阻害
- ②血管内皮のリセプター (vascular endothelial growth factor receptor)
- ③VEGF の分泌制御 (VEGF; vascular endothelial growth factor)
- ③血管収縮
- ④アポトーシスの誘導

<Corticosteroids>

過去の治療成績が多く集積されている。投与量と投与期間を適切に行えば有用な治療方法である。

①局所投与 (局所注射) : 短時間作用と長時間作用のステロイドを組み合わせ注射する。フィルムを貼る方法もある。局所注射が危険な場合がある。血管腫が広範囲に存在する場合は不適。

副作用 : 掻痒感、色素脱失、出血、感染、真皮萎縮、局所投与でも systemic adverse effect が起こる。

②全身投与 : 経口投与または高容量パルス療法 (静脈投与)。経口投与では H2 ブロッカーの併用を勧める。パルス療法は早い効果を得るのに適している。副作用は経口投与のほうが少ないとする報告と、パルス療法のほうが少ないとする報告がある。

副作用 : 神経発達の阻害 (behavior disturbances)、体重増加不良 (治療終了後キャッチアップすることが多い)、大腿骨頭壊死、肥満、骨粗鬆症、副腎不全、緑内障、自己免疫疾患、炎症性疾患など。

<Propranolol>

非選択的ベータブロッカー。比較的新しい治療方法で、ステロイド治療よりも高い効果が期待できる¹³⁾。全身投与 (内服) と局所投与 (外用) が行われている。喘息や心不全を持つ患児には適応ない。低血糖からの永続的な中枢神経障害に注意。

副作用 : 気管支痙攣、徐脈、低血圧、低血糖、高カリウム血症、乾癬様の発赤、てんかん発作、下痢。

<Interferon α - 2a>

抗ウイルス薬。ステロイド治療が無効な Kasabach-Merritt Phenomenon の治療などに用いられる。Kasabach-Merritt Phenomenon をきたす症例は乳児血管腫ではなく kaposiform hemangioendothelioma だと現在されている。

副作用 : 永続的な対麻痺など。

(渡邊 彰二)

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, pp1-11, Cambridge University Press, New York, 2007.
- 2) Jacobs AH, Walton RG : The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics. 1976;58:218-222.
- 3) Hidano A, Nakajima S : Earliest features of the strawberry mark in the newborn. Br J Dermatol. 1972;87:138-144.
- 4) Margileth AM, Museles M : Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. JAMA. 1965;194:523-526.
- 5) Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB : Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. J Pediatr Surg. 1983;18:894-900.
- 6) Bischoff J : Progenitor cells in infantile hemangioma. J Craniofac Surg. 20 Suppl 2009;1:695-697.
- 7) Boye E, Olsen BR : Signaling mechanisms in infantile hemangioma. Curr Opin Hematol. 2009;16:202-208.
- 8) Kenkel JM, Burns AJ : Vascular anomalies, lasers, and lymphedema(overview). Select Read Plast Surg. 1995;8:4-5.
- 9) North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. : GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol.2000; 31:11-22.
- 10) 渡邊彰二、一瀬正治:血管腫について - どうしたらいいか(いつ誰がどうするか) - . 小児外科 2006;38:273-275.
- 11) Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, et al. : Management of alarming hemangiomas in infancy : a review of 25 cases. Pediatrics. 1990;85:491-498.
- 12) Frieden IJ.: Infantile Hemangioma research:Looking backward and forward. J Invest Dermatol. 2011;131:2345-2348.
- 13) Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, et al :Propranolol versus Corticosteroids in the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2013;131:601-613.

診断のポイント

【概念】

異常な血管内皮細胞の腫瘍性増殖が本態であり、増殖ののちに Apoptosis により異常な細胞は減少し、線維脂肪組織に置換される。生下時には病変が存在しても基本的に平坦である。生下時に腫瘤を形成しているものは先天性血管腫として乳児血管腫とは別の概念として考える。

【主な症候】

(1) 症状

A：自覚症状

対象が新生児・乳児・幼児であるため患者自身の訴える症状は明確ではない。観察者により想定される症状を自覚症状として記述する。

- ① 通常は腫瘤形成の如何にかかわらず無症状である。
- ② 掻痒は乾皮症に伴い認められる場合があり、腫瘤型に多い。
- ③ 潰瘍形成した場合に疼痛が認められる。

B：他覚症状

- ① 潰瘍部の疼痛により機能障害となる部位がある（口唇部に存在した場合の哺乳障害・陰部に存在した場合の排尿障害）。
- ② 潰瘍形成した場合に出血することが多い。
- ③ 腫瘤を形成した場合に、mass effect によりその場所本来の機能を障害する部位がある（眼窩・外耳道・鼻腔・上気道）。
- ④ 腫瘤の大きさにより心不全症状として哺乳障害・体重増加不良・呼吸窮迫・易疲労性等が認められる場合がある。

(2) 理学的所見

A：視診

- ① 生下時には病変が存在しないものと周辺が白色を示す局所の発赤や毛細血管拡張症として認められるものがある。
- ② 生後数週以内に腫瘤を形成するものと、平坦な状態を維持するものがある。
- ③ 増殖期には皮膚表面の色調は境界明瞭で鮮紅色、皮膚表面はわずかに隆起する。腫瘤周囲皮下に静脈が透見されることがある。
- ④ 頭髪内に発生した場合に病変部毛髪の密度が少ない。
- ⑤ 増殖期後半から消退期早期には色調が薄くなり、病変の中心部から徐々に退色することが多い。
- ⑥ 消失期にはちりめん状で菲薄化した皮膚が存在し、内部に拡張した毛細血管が存在することがある。
- ⑦ 消失期において皮膚表面の色調が退色しても腫瘤が残存するものがある。

B：触診

- ① 平坦な病変は軽度の凹凸不整を感じる
- ② 腫瘤形成する病変は充実性で圧迫しても虚脱しない。駆血・下垂・啼泣によって軽度に膨隆することがある。
- ③ 熱感をわずかに認める。

- ④ 一般に圧痛はない。
- ⑤ 腫瘤形成するものの一部に拍動を触知することがある。
- ⑥ 腫瘤形成するものは消退期後期から消失期には弾性軟になる。

(3) 深部病変の画像診断：

境界明瞭な分葉状の腫瘍性病変であり、増殖期には高流速である。

① 超音波検査：

境界明瞭で内部は高エコーの充実性病変であり、流速の早い流入動脈や拡張した静脈が確認されることがある。

② MRI：

病変内部は T1 強調像で低～中間の信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で病変全体が造影される。静脈石による信号欠損や嚢胞は認めない。Flow void (血流による信号欠損) を認めることが多い。

【その他の症候】

血液凝固異常 (Localized Intravascular Coagulopathy : LIC) は認めない。

【診断上の留意点】

診断において理学的所見と経時的な変化の把握が最重要である。

超音波検査・MRI 所見は病変の局在を確認する意味合いが強い。主に表在病変は理学的所見、表在病変がない深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査で典型像を示さず、境界がはっきりしない病変に関しては血液凝固検査と生検を考慮すべきである。

(渡邊 彰二・力久 直昭)

4. 静脈奇形 (Venous Malformation: VM)

概説

【概念】

本疾患は、胎生期における脈管形成 (vasculogenesis) の異常であり、静脈類似の血管腔が皮下や筋肉内などに増生するslow-flowの血液貯留性病変である。血管病変を腫瘍と奇形に分類するISSVA分類¹⁾に則って、「海綿状血管腫」という用語は「静脈奇形」に置き換わりつつある。従来の呼称では莓状血管腫(乳児血管腫)の皮下病変を「海綿状血管腫」と呼ぶことがあったが、静脈奇形と混同される可能性があり、用語使用には注意を要する。

【疫学】

血管奇形の中では最も頻度が高い。発症率の男女比は1:1~2である。家族性が見られるものは稀で、そのほとんどが孤発性である。

【原因】

発生原因は不明であるが、奇形血管における Tie2 受容体変異などが発見されている。

【病理組織】

血管壁は薄く平滑筋細胞の欠損している部分がみられる。内腔は不規則な形態で、血栓を形成するとコラーゲン沈着、静脈石形成をきたす。

【臨床症状・理学的所見】

全身のどの部位・臓器にも発生し、疼痛、発熱、感染、出血、変色、醜状変形などを主訴とする。疼痛は患部の下垂や起床時など血液貯留増加時に伴うことが多いが、病変内の静脈石や血栓性静脈炎によるものもある。頸部や舌・口腔病変では腫大による呼吸困難をみることもある。先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、成人期での症状初発も稀ではない。自然消退はなく成長に伴って症状が進行し、女性では月経や妊娠により症状増悪を見ることがある。

皮膚色は表在性病変では青紫色を示すことが多いが、深部病変では正常色である。触診上弾性軟で、挙上や用手圧迫にて縮小し、下垂や圧迫解除により再腫脹することが多いが、血液流出路の狭い病変では硬く圧縮変化の見られないことがある。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものだけでなく、辺縁不明瞭でびまん性に分布するものもしばしばある。

巨大病変や多発病変も少なからず認められ、患肢の肥大や変形、萎縮、骨融解などによる運動機能障害も稀ではない。多発病変では消化管内の血管奇形を合併(青色ゴムまり様母斑症候群)し、下血による貧血を伴うことがある。

【血液検査】

血液検査所見は一般に正常であるが、巨大静脈奇形では全身性の血液凝固障害を伴いフィブリノーゲンや血小板数の低下、D-ダイマー、FDPの上昇などを示すことがある。これは奇形血管内での凝固因子大量消費によ

るもの (Localized Intravascular Coagulopathy: LIC) であって Kasabach-Merritt 現象 (KMP) とは異なる病態とされている¹⁾。

【画像診断】

超音波画像検査では、蜂巢状から多嚢胞状の低エコー領域を示し、カラードプラにて血流をほとんど認めないが、エコープローブの圧迫により貯留する血液の動きを観察できることが多い。

単純 X 線撮影で血管病変自体の診断は難しいが静脈石や骨病変の有無が確認できる。

MRI では T2 強調像で高信号、T1 強調像で中間～低信号を示し、造影剤で濃染されることが多い。脂肪組織も T2 高信号になるため、皮下脂肪内病変では脂肪抑制法を併用する。多発病変を疑う場合は全身 RI 血液プールシンチグラフィにてスクリーニングを行う。所見が非典型的で他の腫瘍性病変も疑われる場合は生検を行うべきである。

【治療方法】

限局性静脈奇形では少数回の治療にて完全消失を期待できるが、びまん性病変では多数回の治療にても病変残存を見ることが多い。とくに巨大病変では整容面を含めた症状消失が治療のゴールとなることを理解したうえで、いくつかの治療法を組み合わせることが重要となる。

<保存療法>

弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法は血液貯留を減少させるため、疼痛緩和、血栓・静脈石形成の予防、凝固障害の減弱に効果的である。血栓・静脈石予防としてアスピリン投与が行われることがある。巨大静脈奇形における LIC では KMP で用いられる抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効であり、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。骨軟部組織の肥大・過剰発育を伴う場合には、補高装具や矯正治療などによる継続的管理を要する。

<手術的治療>

侵襲的治療の主なものには硬化療法と切除手術である。硬化療法は皮膚に癒痕を残す危険性が低く有効率が高い²⁾ことから、静脈奇形治療の第一選択と考えられるが、複数回の治療になりうることや、肺塞栓症、ハプトグロビン尿、薬剤アレルギー、神経麻痺などの合併症リスクに関して熟知しておく必要がある。硬化剤には無水エタノール (最大 0.5～1.0ml/kg)、ポリドカノール (最大 2mg/kg)、オレイン酸モノエタノールアミン (5%EOとして最大 0.4ml/kg) などが用いられており、最大量を投与する場合は血中濃度が急激に上昇しないように 1 回の硬化療法あたりで 1 時間程度の時間をかけてこまめに投与するのが安全性の面から望ましい。経皮的穿刺後はエコーや血管造影 (DSA) 下にモニターリングしながら行う。

切除手術は、限局性病変で術後癒痕が目立たない部位には良い適応となる。眼窩内などのように硬化療法のリスクの高い部位での治療としても有用性があるが、安易な部分切除や LIC を伴う病変での切除は大量出血につながる。びまん性病変の部分切除においては切除辺縁の全周性結紮により出血量を減少しうることもある。

(佐々木 了)

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R: Introduction: ISSVA classification. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, pp1-11, Cambridge University Press, New York, 2007
- 2) 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;25:250-259.

診断のポイント

【概念】

低流速の血流を有する血管奇形であり、異常に拡張、蛇行した静脈類似の血管の集族から成る。病因は明らかではない。

【主な症候】

(1) 症状

疼痛、腫脹(醜状変形)、機能障害など。

(2) 表在病変の理学的所見:

- ①皮膚の色調は静脈と同様の薄い青紫色である。
- ②挙上・圧迫にて虚脱し、下垂・圧迫解除・駆血にて膨隆する。

除外項目:

- ①拍動あるいは血管雑音がある。(例外的に AVF を伴うと小さいシャント雑音を聴取することがある。)
- ②後天性四肢静脈瘤。(VM が成人後に発症し、区別が難しい場合もある。)

(3) 深部・表在病変の画像診断:

分葉状(蜂巢状～多嚢胞状)あるいは静脈瘤状の集族した血管病変であり、低流速である。

①超音波検査:

病変内部は無エコーであるか、蜂巢状であれば高エコーの隔壁がみられる。

除外項目:

拍動流がある。

②MRI:

病変内部は T1 強調像で低～中間信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で内部が造影されることが多い。

除外項目:

Flow void(血流による信号欠損)がある。

③直接穿刺・造影:

直接穿刺にて静脈血が吸引される。

造影にて血管腔が直接造影される。

【その他の症候】

骨・軟部組織の肥大

血液凝固異常(Localized Intravascular Coagulopathy: LIC)

【診断上の留意点】

直接穿刺にて静脈血の吸引、造影にて分葉状あるいは静脈瘤状の集族した静脈類似の血管腔の描出があれば確実である。

直接穿刺の所見がなくても上記の典型的な理学的所見、超音波検査・MRI 所見があれば診断可能である。主

に表在病変は理学的所見、深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査では典型像を呈さない静脈奇形も多く、腫瘍との鑑別が必要である場合は生検を行う。

(三村 秀文)

5. 動静脈奇形(Arteriovenous Malformation: AVM)

概説

【概念・原因】

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成(vasculogenesis)の異常であり、病変内に動静脈シャントを単一～複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。発生原因は不明であるが、毛細血管奇形に患肢肥大と微細動静脈瘻合併を特徴とするParkes Weber症候群(PkWS)や毛細血管奇形を伴うCapillary Malformation-Arteriovenous Malformation(CM-AVM)においてRASA1遺伝子などの突然変異が発見されている。

【疫学】

男女比は同程度と考えられる。

【臨床症状・理学的所見】

臨床所見は進行性に変化し、Schöbingerの病期分類(表)が理解しやすい¹⁾。先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、成人期での症状初発も稀ではない。初期(Stage I)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度であり、拍動などは認めない。この時期では臨床的に毛細血管奇形(単純性血管腫)との鑑別が困難であることが多い。Stage IIでは腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。一般にAVMと診断が下されるのはこの病期以降である。Stage IIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛、潰瘍などが現れる。Stage II～IIIではpseudo-Kaposi's sarcomaと称される局所皮膚の紅色肥厚を認めること(Stewart-Bluefarb症候群)がある²⁾。多くのAVMはStage IIIまでの進行であるが、巨大AVMでは動静脈シャント量の増大による右心負荷増大により心不全を呈する(Stage IV)。病変の増悪因子として、思春期や妊娠などによるホルモン変化、外傷などの物理的要因などがあげられている。微細な動静脈瘻を伴う片側肥大症としてPkWSがあげられる。本症候群は進行するとStage IVに至るものもあるが、幼少期では低流速型血管奇形を伴う片側肥大症の代表的なものであるKlippel-Trenaunay症候群(KTS)との鑑別が難しいため、KTSと思われる症例では慎重なフォローアップを行う必要がある。

【血液検査】

血液検査所見は一般に正常であるが、巨大AVMでは静脈奇形と同様にフィブリノーゲンや血小板数の低下、D-ダイマー、FDPの上昇などを示すことがある。

【画像診断】

超音波検査では、著明な高流速を示す拡張血管腔を認める。MRIでは、高流速血管はflow voidと呼ばれる低信号域を示し、AVMに特徴的である。病変の実質性部分は他の血管奇形と同様にT2強調像で高信号、T1強調像で中間～低信号を示し、造影剤で濃染される。MRアンギオグラフィーやCTアンギオグラフィーは病変血管の全体像を把握するのに非常に有用である。Digital Subtraction Angiography(DSA)は、他の血管奇形の診断ではほとんど必要としないが、AVMの診断においては流入動脈側と流出静脈側を鑑別できるほぼ唯一のモダリティであり、治療を前提とする際には是非施行しておきたい。

【治療方法】

AVMは静脈奇形以上に難治であり、びまん性巨大病変では多数回の治療にても完治困難なことが多い。ときに生命の危険に晒されることもある疾患であり、病変の完全消失よりは症状消失を含めた良好なコントロールが治療の目的となる。

＜保存療法＞

弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法は局所血管拡張抑制とシャント量増大予防が期待でき、病変進行を抑制する可能性がある。とくに下肢のAVM症例における妊娠などでは試みられるべきと思われる。AVMによる疼痛は通常の鎮痛剤(NSAIDs)ではコントロール困難なことが多く、オピオイド系鎮痛薬に頼ることもある。最近経皮吸収型テープ剤が癌以外にも保険適応となったが、その適用には使用法の十分な理解が必要とされる。

＜侵襲的治療＞

侵襲的治療の主なものは切除手術、塞栓療法、硬化療法である。根治的治療の可能性が高いのは外科的完全切除であり、限局性あるいは小範囲のAVMでは切除手術が第一選択となる。しかし、びまん性浸潤性病変や巨大病変では神経や重要臓器損傷のリスクが高く、大量出血にいたることも稀ではないため、完全切除の不可能なことが多い。不完全切除は残存病変の急速増悪を招くこともある。切除の際には術前に塞栓療法を行ったうえで術中低血圧麻酔や切除辺縁の全周性結紮などで出血を抑える。広範囲の切除に際しては植皮や皮弁移植にての再建が必要となる。

塞栓療法は動静脈シャントを選択的に閉塞できる有用な手技である。切除手術前の塞栓療法にはゼラチンスポンジなどの非永久塞栓子も有用であるが、単独治療もしくは長期間の持続的塞栓を期待する際は無水エタノールやNBCA、コイルといった永久塞栓物質を超選択的に使用する。流入動脈の近位塞栓は完全切除の術前補助療法以外では禁忌である。

硬化療法は一回の治療時間が短時間で済むことや繰り返し治療が可能であることから、比較的小さな病変や術前に動静脈シャントの部位がDSAやエコーなどでほぼ確実に同定できる場合に有用性が高い³⁾。逆に巨大病変でシャント部位が同定できない場合には治療効果が期待できず合併症のリスクが増大する。塞栓療法を術前に併用することで静脈奇形と同様な治療が可能となることもある。

【参考文献】

- 1) Kohout MP, et al: Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:643-654.
- 2) Larralde M, et al: Pseudo-Kaposi sarcoma with arteriovenous malformation. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:325-327.
- 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. *日形会誌* 2005;25:250-259.

表: AVMの臨床病期分類(Schöbinger)

StageI	静止期	皮膚紅潮、発赤
StageII	拡張期	異常拍動音の聴取、増大
StageIII	破壊期	疼痛、潰瘍、出血、感染
StageIV	代償不全期	心不全

診断のポイント

【概念】

高流速の血流を有する血管奇形であり、毛細血管を介さない動脈と静脈の異常な吻合の集族(nidus)から成る。進行に伴い流入動脈及び流出静脈の拡張、蛇行や瘤化が目立つようになる。病因は明らかではない。

【主な症候】

(1) 症状

AVMの進行度を表す Scöbinger 分類によれば、初期には皮膚紅潮・温感(I期)、次第に拍動性腫脹・膨隆を認め(II期)、更に長期間経過すると疼痛・潰瘍・出血・感染など悪化が見られ(III期)、加えて、shunt 血流が著明な病変では高拍出性心不全を伴う(IV期)。その他、患部周囲の痺れや知覚異常、肢体可動制限、変形・醜態などがある。発症年齢は、乳幼児期から青年期以降まで様々で、思春期、妊娠・出産、外傷、手術などは増悪因子となる。

(2) 理学的所見:

- ① 紅斑・アザ
- ② 温感・発汗
- ③ 拍動性膨隆
- ④ thrill・血管雑音
- ⑤ 表在静脈怒張

(3) 検査

ドプラ聴診器は動静脈シャントの血管雑音の聴取に簡便で有用である。

(4) 画像診断:

① 超音波検査:

Bモード像では低エコーを示す拡張・蛇行した血管を認める。カラードプラ法で、特に短絡部でモザイク状のカラ表示が見られる。FFT解析では、流速の速い拍動性のある乱流・シャント波形を認める。

② MRI:

軟部組織における濃度分解能が高く病変の広がりの評価に有用である。軟部組織内に拡張・蛇行する動・静脈の血流による信号欠損(flow void)を同定できる。造影では、局所の充血やうっ血の程度に応じて、血管周囲に増強効果が見られる。MR angiographyは、流入動脈や流出静脈の立体構築を見るのに有用である。

③ CT:

異常血管の描出のため、造影CTが不可欠である。Dynamic撮影の動脈相にて拡張・蛇行する異常血管が描出され、早期静脈還流像が特徴である。MIP法やvolume-rendering法などの3D再構成は、流入動脈や流出静脈の立体構築を見るのに有用である。CTは病変による骨の浸食像を捉えるのにも有用である。

【その他の症候】

患部周囲の骨・軟部組織の肥大

【診断上の留意点】

発症時期・臨床経過、自覚症状の問診、及び理学的所見により典型的なAVMは比較的容易に診断可能であ

る。病変の広がり、治療適応・治療計画、あるいは他の多血性腫瘍との鑑別診断には画像診断が重要である。腫瘍性疾患が否定できない場合は、生検が考慮されるが、AVMは生検を契機に増悪する可能性もあり、安易な生検は慎むべきである。

(大須賀 慶悟)

6. リンパ管奇形 (Lymphatic Malformation: LM)

概説

【概念】

リンパ管奇形はリンパ管系の奇形であり、小嚢胞～大嚢胞などが、内部をリンパ液で充満している。リンパ管系は終末端が開放した方向性のある脈管系で体液の間質液、大分子、免疫細胞組織から循環系に還流させる。小嚢胞性リンパ管奇形は皮膚、粘膜等軟部組織に充満し漿液性または一部出血を伴う小嚢胞を形成し、胸郭、腹部、骨など内臓臓器に及ぶ。大嚢胞性リンパ管奇形は正常皮下または深部に局在し半透明な腫瘤形成を認める。小嚢胞性及び大嚢胞性リンパ管奇形の混在もしばしば認められ、浅層部内部を問わず身体のあらゆる部位に認められる。

リンパ管奇形は局所感染や内部出血により突如症状が悪化することがあり、リンパ管奇形の 3/4 は 5 歳までに臨床的診断がつく。145 例の検討で、頭頸部(36.5%)、腋窩・四肢(31%)、体幹(24.1%)であり、胸郭内及び腹部は 8.2%との報告があり、48%が頭頸部、42%が体幹・四肢、内臓発生は 10%との報告もある¹⁾。超音波診断により子宮内大嚢胞性リンパ管奇形(cystic hygroma)は妊娠初期後半に診断可能である。穿刺液に血液が混ざることあり静脈奇形(venous malformation, VM)との鑑別を要す。

【組織学的特徴】

リンパ管奇形は、大嚢胞、小嚢胞などリンパ管構成のサイズに関わらず正常リンパ管に類似するもやや消退した内皮細胞で囲まれている。小リンパ空隙はわずかな外膜を持つのみで、大リンパ間隙では発達未熟な平滑筋小束で囲まれている。リンパ間隙はタンパク性の液体で充満されており、内部にリンパ球を含み、時として赤血球が含まれることがある。間質は繊細なコラーゲンの網目構造で小リンパ塊が見られる事もある。感染が繰り返されるとリンパ管奇形の間質は炎症を起こし、腫脹しその後癒痕化する。多くの場合診断は難しくないが二次的な出血を伴うLMはVMと鑑別を要する事があるが、間質内のリンパ塊の存在、不整な内腔構造と拡大した核がLMに特徴的である。リンパ系マーカーであるVEGFR3、D2-40 の免疫染色は診断補助に有用である²⁾。

【疫学】

性差はないか、やや男性に多く、15 年間の 1 施設での 768 例の良性腫瘍性疾患の検討で 48 例にリンパ管奇形(リンパ管腫)を認めたとの報告があり、小児病院入院では 3,000 入院中 5 例であるとの報告もある¹⁾。

【臨床症状】

局所感染や病変内の出血によって突然病変が増大することがあり、LMの 3/4 の症例で 5 歳前までに臨床症状が出現する。頭頸部・四肢・体幹の順に好発しやすい²⁾。

- ①サイズ・病変の構造・体分布は多様である。(大・小、海綿状・嚢胞状、単発性・多発性、皮膚・粘膜・筋・骨・関節・内臓(肝臓))
- ②腫脹と圧迫が主な症状であるが、病変の部位とサイズが症状に大きく関与する。
- ③動静脈奇形にみられるスリル触知や雑音聴取はない。
- ④病状が進行すると、軟部組織の肥大・骨変形・罹患臓器の機能障害・神経圧迫症状・疼痛などの症状がみられる。

⑤肺・腸管など内臓に発症した症例は症状が重くなる傾向があり、内科的治療が優先される。

⑥ターナー症候群など症候群性疾患の一症状として合併する。

【検査】

①超音波検査

さまざまな形態の無エコーな腔構造を示す。流速のほとんどない腔の集合として描出される。乳児血管腫や AVM と LM との鑑別に有効。

②MRI

T1 強調像：病変周囲の正常組織の解剖評価に利用する。病変は低信号あるいは筋組織と同じ程度信号を示す。病変内に脂肪が存在すると一部高信号となる。

脂肪抑制 T2 強調像：病変は高信号を示す多房性腫瘍(ブドウの房状)として描出され、病変の範囲を正確に診断できる。病変内に fluid-fluid level 形成がみられることがある。

造影 T1 強調像で辺縁・隔壁は造影されるが内部は造影されないことが多い。VM と LM の鑑別に有用。

【治療】

限局性リンパ管奇形、大嚢胞性リンパ管奇形では少数回の治療にて完全消失を期待できるが、びまん性病変、小嚢胞性病変では多数回の治療にても病変残存を見ることが多い。とくに巨大病変では整容面を含めた症状消失が治療のゴールとなることを理解したうえで、いくつかの治療法を組み合わせることが重要となる。

<保存療法>

四肢・体幹などでは弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法はリンパ液貯留を減少させるため、疼痛緩和、腫脹・圧迫防止に効果的である。骨軟部組織の肥大・過剰発育を伴う場合には、補高装具や矯正治療などによる継続的管理を要する。

<手術的治療>

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。硬化療法は皮膚に瘢痕を残す危険性が低く有効率が高いことから、LM治療の第一選択と考えられるが、複数回の治療になりうることや、肺塞栓症、ハプトグロビン尿、薬剤アレルギー、神経麻痺などの合併症リスクに関して熟知しておく必要がある。硬化剤には無水エタノール(最大 0.5~1.0ml/kg)、ポリドカノール(最大 2mg/kg)、ブレオマイシン局注(1mg/kg)などが用いられており、最大量を投与する場合は血中濃度が急激に上昇しないように 1 回の硬化療法あたり時間をかけてこまめに投与するのが安全性の面から望ましい。経皮的穿刺後はエコーや血管造影(DSA)下にモニターリングしながら行う^{3,5)}。

切除手術は、限局性病変で術後瘢痕が目立たない部位、減量を必要とする場合には良い適応となる。びまん性病変の部分切除においては切除辺縁を先に硬化し切除するなどの工夫が報告されている⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge University press, New York, 2007.
- 2) Weis SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, fifth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008.
- 3) 梶原康正. 血管種・血管奇形の診断と治療のストラテジー. 先

端医学社, 2004

4) 形成外科の治療指針 update, 克誠堂, 2003

5) 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;25:250-259.

診断のポイント

【概念】

これまでは血管奇形のうち、リンパ管異常を含むものを嚢胞性ヒグローマ、リンパ管腫、血管リンパ管腫と呼称しており、これらの血管奇形をリンパ管奇形と呼ぶ。リンパ系は身体組織における過剰な体液の収集と体液交換を主目的としており、リンパ系は、これら過剰体液を収集後、微細な脈管を通じて静脈系に還元している。この還元システムが過剰体液の還元を遅延させると脈管内に蓄積し脈管は拡大し、結果としてその組織の腫脹にもつながる。リンパ管奇形は胎生期に未知の原因で起こる。奇形内における体液移動は緩徐であり、結果、体液蓄積状態となり、局所の腫脹を引き起こす。リンパ管奇形は身体のあらゆる部位に起こるが、頭頸部に好発する。

【主な症候】

(1) 症状

腫脹(醜状変形)、圧迫等による疼痛、異臭、機能障害など。

(2) 理学所見

皮下病変の場合、腫瘤は軟らかく皮膚の色調は周囲皮膚と同様である。真皮病変は粟粒大の水疱が集簇した病変である。一般に体位による大きさの変化はなく、圧迫により虚脱しない。

大嚢胞性(macrocytic lesion)、または小嚢胞性(microcystic lesion)があり、両者の混在もあり、低流速である。

除外項目：

拍動あるいは血管雑音がある。

(3) 検査

①超音波検査：

病変内部は無エコーであるか、蜂巢状であれば高エコーの隔壁がみられる。

除外項目：

拍動流がある。

②MRI：

病変内部は T1 強調像で低～中間信号、(脂肪抑制) T2 強調像で強い高信号、造影 T1 強調像で辺縁・隔壁は造影されるが内部は造影されないことが多い。

除外項目：

Flow void(血流による信号欠損)がある。

③直接穿刺・造影：

直接穿刺にてリンパ液または一部静脈血との混在が吸引される。

造影にて大嚢胞性、小嚢胞性の内腔が直接造影される。

(4) その他

骨・軟部組織の肥大、色素沈着など。

【診断上の留意点】

直接穿刺にてリンパ液を吸引し、造影にて大嚢胞性、小嚢胞性、あるいは両者の混在を認めること。直接穿刺の所見がなくても上記の典型的な理学的所見、超音波検査・MRI 所見があれば診断可能である。主に表在病変は理学的所見、深部病変は画像診断により診断できる。ただし、理学的所見、画像検査では典型像を呈さないリンパ管奇形も多く、腫瘍等との鑑別が必要である場合は生検を行う。

(秋田 定伯)

7. 毛細血管奇形 (Capillary Malformation: CM)

概説

【概念】

本疾患は、皮膚、粘膜の毛細血管の拡張病変で、血流動態的には、slow-flowの血液貯留性病変である。血管病変を腫瘍と奇形に分類するISSVA分類¹⁾に則って、「単純性血管腫」という用語は「毛細血管奇形」に置き換わりつつある。最も一般的な毛細血管奇形には「ポートワイン母斑(port-wine stains)」があり、その他に「毛細血管拡張症(telangiectasia)」や「被角血管腫(angiokeratomas)」を含む。ポートワイン母斑は生下時より存在する平坦な赤い斑で、一生を通じて患者の成長に比して大きくなる。臨床所見は、様々な面積の境界明瞭な赤色斑である。CVM、CLM、LVM、CLVM、CM-AVMとして、他の脈管奇形と合併することがある。

顔面では区域性の分布傾向が認められ、顔面の外側に分布するものに比べて顔面の正中に分布する「サーモンパッチ」は色調が明るく、特に中顔面のものは自然に消退することがある¹⁾。また項部に分布するものは「ウンナ母斑」と呼ばれる。三叉神経第1枝領域のポートワイン母斑は、「Sturge-Weber症候群」といい、同側の眼異常や同側の軟膜髄膜の血管奇形を合併することで知られる¹⁾。生下時より大腿・膝の外側に認められるポートワイン母斑は、CM、VM、LM等を含む複合型の「Klippel-Trenaunay症候群」の一症状である可能性がある^{2, 3)}。

【疫学】

毛細血管奇形は、孤発性や、他の症候群と合併することがある。散発性のことが多いが、家族性に認める場合もある¹⁾。ポートワイン母斑の発生率は0.3%とされ、性差はないとされている^{4, 5)}。ただし、治療を希望して医療機関を受診する割合は普通女性が多く、男性より女性が多いとする報告が多い。⁶⁾

【原因】

発生原因は不明である。

【病理組織】

真皮浅層での成熟した毛細血管の拡張、赤血球の充満像を認める。

【臨床症状・理学的所見】

ポートワイン母斑は、一般に、生下時は高いヘモグロビン濃度を反映した紅色であることが多いが、1-2ヶ月でピンクないし赤色に変化する。この赤色は、真皮の毛細血管の拡張により通常の毛細血管と比較して多くの血液を含むためである。成人になると、徐々に暗赤色となり、組織の過形成により、敷石様の外観を呈する¹⁾。顔面とりわけ頬部、口唇部ではしばしば直下の軟部組織や骨の過形成を伴う事があり、大唇症(macrocheilia)、歯槽過形成(gum hypertrophy)、歯肉腫(epulis)、上顎突出、不正咬合など、顔面の形態を著しく損ないかつ口腔の機能異常を呈する^{1, 7)}。一方、サーモンパッチやウンナ母斑は自然消退することがあり、特に眼瞼のサーモンパッチにおいてその傾向が強い。

【血液検査】