

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。この学会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年の学会で採択された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(従来の lymphangioma)、macrocytic(従来の 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)
Kaposiform hemangioendothelioma (with or without Kasabach-Merritt syndrome)	Port-wine stain
Spindle cell hemangioendothelioma	Telangiectasia
Other, rare hemangioendotheliomas (epithelioid, composite, retiform, polymorphous, Dabska tumor, lymphangioendotheliomatosis, etc.)	Angiokeratoma
Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)	Venous malformation (VM)
	Common sporadic VM
	Bean syndrome
	Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
	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 Infatle hemangioma と vascular malformation の相違点

	Infatle 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
母状血管腫	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	arteirovenous hemangioma	動静脈奇形	arteriovenous malformation
単純性血管腫	hamangioma simplex	毛細血管奇形	capillary malformation
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
静止期	皮膚紅潮, 温感
拡張期	血管雑音, 拍動音の聴取, 増大
破壊期	疼痛, 潰瘍, 出血, 感染
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み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。もっとも細か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ると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を示すのではなく、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.

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⁵⁾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³⁾。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ヵ月から20ヵ月まで、消退期が1歳6ヵ月から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・拍動を触知する機会が多い。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場合がある。

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場合がある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場合がある。

【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早期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瘢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。軽度の瘢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。

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

血管内皮のリセプター (vascular endothelial growth factor receptor)

VEGF の分泌制御 (VEGF; vascular endothelial growth factor)

血管収縮

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。

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。

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 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。

通常は腫瘤形成の如何にかかわらず無症状である。

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。

潰瘍形成した場合に疼痛が認められる。

B：他覚症状

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）。

潰瘍形成した場合に出血することが多い。

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）。

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

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。

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。

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。

頭髪内に発生した場合に病変部毛髪密度が少ない。

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。

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。

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

平坦な病変は軽度の凹凸不整を感じる

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。

熱感をわずかに認める。

一般に圧痛はない。

腫瘤形成するものの一部に拍動を触知することがある。

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。

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。

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るべきである。

(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、拳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、限局性病変で術後瘢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:

皮膚の色調は静脈と同様の薄い青紫色である。

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:

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。)

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。

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。

MRI:

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。

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)

Stage I	静止期	皮膚紅潮、発赤
Stage II	拡張期	異常拍動音の聴取、増大
Stage III	破壊期	疼痛、潰瘍、出血、感染
Stage IV	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:

紅斑・アザ
温感・発汗
拍動性膨隆
thrill・血管雑音
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:

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ー表示が見られる。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。

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。

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】

性差はないが、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⁾。

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))

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。

動静脈奇形にみられるスリル触知や雑音聴取はない。

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。

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。
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】

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。

MRI

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瘤（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滅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）、プレオマイシン局注（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、限局性病変で術後癒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ム、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

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。

MRI：

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。

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⁾。また頂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。散發性のことが多いが、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】

血液検査所見は一般に正常である。巨大静脈奇形を伴う場合には全身性の血液凝固障害を伴うことがある (VM の項参照)。

【画像診断】

診断に通常は補助的な画像検査を必用としないが、乳児血管腫初期の赤色斑や第一病期の動静脈奇形を鑑別する為には、超音波ドプラ検査が有用である¹⁾。

【治療方法】

1980年代より、PDL (flashlamp pumped-pulsed dye laser) が最善のレーザーとされ使用されてきた⁸⁾。PDL 治療によりポートワイン母斑の大半は有意に色調がうすくなる^{9, 10)}。

最近の PDL は、長い波長、広いパルス幅、大きなスポット径、皮膚表面の冷却装置などの工夫がなされ、疼痛を抑制し高い出力で治療できるようになった¹⁾。1990年代後半に、皮膚冷却を装備したパルス可変式のレーザー機器が開発され、深部の血管および血管径が大きい血管の治療が可能になり、従来の PDL に抵抗性のポートワイン母斑に対し用いられるようになった¹¹⁾。長期間経過し肥厚したポートワイン母斑には、外科治療 (切除・再建) を行う方が、レーザーよりも満足を得られやすいとの報告もある¹²⁾。

(古川 洋志)

【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) Enjolras O, et al. Hemangiomes et Malformations Vasculaires. Atlas. Paris: Medsi/McGraw hill, 1990.
- 3) Marri C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. J Am Acad Dermatol 2004;51:391-398.
- 4) Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. Paediatrics 1976;58:218-222.
- 5) Osburn K, Schosser RH, Everett MA. Congenital pigmented and vascular lesions in newborn infants. J. Am. Acad. Dermatol 1987;16:788-792.
- 6) Mills CM, et al. Demographic study of port wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of naevus anaemicus and results of prior treatment. Clinical and Experimental Dermatology 1997;22:166-168.
- 7) Klapman MH, Yao JF. Thickening and nodules in port-wine stains. J Am Acad Dermatol 2001;44:300-302.
- 8) Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. Laser Med Sci 2002;17:9-12.
- 9) Hansen K, et al. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. Dermatol Surg 2003;29:49-55.
- 10) Waner M. Recent developments in lasers and treatment of birthmarks. Arch Dis Child 2003;88:372-374.
- 11) 河野太郎, 櫻井裕之. 毛細血管奇形のレーザー治療-治療抵抗例の治療戦略- 形成外科 2009;52:1153-1159.
- 12) Tark KC, Lew DH, Lee DW. The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. Plast Reconstr Surg 2011;127:784-791.

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、拡張した毛細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

生下時より存在する平坦な赤い斑。終生持続するが、サーモンパッチやウンナ母斑のなかには消退するものもある。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。成人では顔面とりわけ頬部、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る。

(2) 表在病変の理学的所見

①皮膚の色調が、紅色(生下時)～暗赤色(成人)である。

幼小児期では平坦で圧迫で色調が消褪する

除外項目:

拍動あるいは血管雑音がある。

同部位に、熱傷や外傷、他の皮膚疾患の既往がある。

幼小児期で隆起性である

幼小児期に増殖性変化を認める。

(3) 深部・表在病変の画像診断:

毛細血管の集族した血管病変であり、低流速である。

超音波検査:

病変内部は無エコーであるか、合併する他の血管奇形(VM等)を検出する。

除外項目:拍動流がある。

MRI:

合併する他の血管奇形(VM等)を検出することがある。その場合、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強調像で内部が造影されることが多い。また、CMを症状とする症候群では中枢神経病変の検出に脳MRIが有用である。

除外項目:Flow void(高流速の血流による信号欠損)がある。

直接穿刺

通常直接穿刺にて血液が吸引されることはないが、深部にVMを合併する場合は静脈血を穿刺吸引可能な場合がある。

【その他の症候】

骨・軟部組織の肥大(成人)

【診断上の留意点】

表在病変なので理学的所見により診断できる。ただし、乳児血管腫や、他の血管奇形、腫瘍との鑑別が必要である場合は、経過観察、超音波検査、MRI 検査、生検を、必要に応じて行う。

以下の4つを必要条件とする。(初診時に判断可能)

1. 生下時から存在した。
2. 同部位に、熱傷や外傷、他の皮膚疾患の既往を持たない。
3. 幼小児期では非隆起性の赤、紅、ピンクの斑である。
4. 幼小児期では圧迫で消褪する。

以下の2つを十分条件とする。(判断に経過観察を要する)

5. 紅色斑が乳児期に増殖性変化を認めない。
6. 紅色斑が色調以外の異常(硬結、疼痛、拍動など)を認めない。

成人以降では隆起性で、暗赤色を呈することがあり、必要条件の3、4を満たさないことがある。さらに既治療内容によっては、診断が困難な場合があるので、幼小児期の性状が上記であったことを確認したうえで慎重に診断する。必要であれば生検を行い、腫瘍等、その他の皮膚疾患を除外する。

(古川 洋志)

8. 症候群

概説

血管腫・血管奇形症候群

血管性腫瘍と血管奇形においてそれぞれ関連する多数の症候群が知られている^{1,2)}。ISSVA 分類と同様に、血管性腫瘍を区別して考える必要があり、特に血管奇形においては治療方針に関わってくるため、高流速のものと、低流速のものを分離して考える必要がある³⁾。代表的なものを一覧に示す(表 1)。これらは家族性に発症するものと、孤発性に発症するものとある。

Vascular tumors	Vascular malformations	
	Slow-flow	Fast-flow
Infantile hemangioma		
<ul style="list-style-type: none"> ・PHACE syndrome (PHACES association) ・PELVIS syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ・Sturge-Weber syndrome ・Klippel-Trenaunay syndrome ・Proteus syndrome ・Cutis marmorata telangiectasia congenita (CMTC) ・Adams-Oliver syndrome ・Blue rubber bleb Nevus syndrome (Bean syndrome) ・Maffucci syndrome ・Gorham-Stout syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> ・Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome (Wyburn-Mason syndrome) ・Parkes Weber syndrome ・Rendu-Osler-Weber syndrome (Hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) ・Cobb syndrome ・CM-AVM syndrome ・Cowden syndrome ・Ehlers-Danlos(Type4) syndrome

[文献]

- 1) Enjoras O. et al: Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Cambridge university press, 2007
- 2) Garzon MC. et al: Vascular malformations. Part II: associated syndromes. J Am Acad Dermatol. 2007;56:541-564
- 3) Nozaki T. et al: Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review. Radiographics. 2013;33:175-195..

PHACE(S)症候群

1978年に Pascual-Castroviejo により外表の乳児血管腫に血管と非血管性の頭蓋内奇形を伴う疾患として発表されたのが最初であり、1996年に Friedenらにより PHACE 症候群という概念が提唱された¹⁾。以下に述べる5つないし6つの徴候の頭文字をとっている。

[頻度]

2001年までに130例ほどの報告がある。

[臨床所見と画像所見]

1. P: Posterior fossa malformations(後頭蓋窩の異常)
Dandy-Walker malformation や脳室拡大など
2. H: Hemangioma of the face and neck (顔面・頭頸部領域の乳児血管腫)
乳児血管腫は分節状か、5cmをこえるものが多い。
3. A: Arterial anomalies(動脈の異常)
4. C: Cardiac defects/Coarctation of the aorta(心奇形/大動脈縮窄症)
大動脈瘤、大動脈解離、ASD、VSD など
5. E: Eye/Endocrine anomalies(眼/内分泌異常)
白内障、緑内障、小眼球症、視神経低形成など
6. S: Sternal defect(胸骨欠損)
胸骨欠損を伴うことがあり、PHACES association という呼び方をすることもある。
頭頸部領域に大きな乳児血管腫(とくに5cm以上)がある時は、PHACE 症候群の可能性があり、頭部 MRI、MRA 等の精査をすることが推奨される²⁾。

[文献]

- | | |
|---|--|
| <p>1) Frieden IJ, Reese V, Cohen D.: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol. 1996;132:307-311.</p> | <p>2) Oza VS, Wang E, Berenstein A, Waner M, Lefton D, Wells J, Blei F: PHACES association: a neuroradiologic review of 17 patients. AJNR 2008;29:807-813.</p> |
|---|--|

Klippel-Trenaunay 症候群

1900年にフランスの神経内科医である Klippel とその弟子の Trenaunay の二人により初めて報告された。患肢の骨軟部組織の過成長と低流量性の血管奇形を伴う中胚葉系の異常を示す疾患であり、基本的には非遺伝性疾患とされる^{1,2)}。

[頻度]

1994年までに900例以上の報告があるが、報告されていないもののがかなりあるとされ、実際はもっと多い可能性がある。

[臨床所見]

以下の3徴が特徴的とされる³⁾。

- 1) 地図状ポートワイン斑: 患肢の皮膚に CM が広範に広がり、20~30歳までに消退しうる。
- 2) 先天性静脈瘤・深部静脈形成不全: 典型的には患肢の外側面に Lateral megavein という拡張した異

常血管がみられる。

- 3) 患肢の骨軟部組織の過成長による肥大：75%以上の症例では片側の下肢であるが、時に上肢や両側にみられるものもある。

[合併症]

深部静脈血栓、肺塞栓症、感染・敗血症、慢性凝固異常、直腸出血・血尿

[文献]

- | | |
|--|--|
| 1) Głowiczki P, Driscoll DJ.: Klippel-Trenaunay syndrome: current management. <i>Phlebology</i> . 2007;22:291-298. | 3) Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A.: Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011;65:893-906. |
| 2) Oduber CE, van der Horst CM, Hennekam RC.: Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. <i>Ann Plast Surg</i> . 2008;60:217-223. | |

Sturge-Weber 症候群

1879年にイギリス人神経科医の Sturge により初めて報告され、1922年にイギリス人皮膚科医の Weber が頭蓋骨の単純写真における石灰化の所見とともに報告している。三叉神経分枝領域における顔面のポートワイン斑(毛細血管奇形:CM)と脳軟膜、眼の脈絡膜の血管奇形を特徴とする症候群で、胎生初期の原始血管叢の退縮、発達不全が発症機序として考えられており、大多数は非遺伝性とされる^{1,2)}。

[頻度]

23万人に1人と推定されるが、詳細は不明。

[臨床所見]

顔面のポートワイン斑(CM)は多くは三叉神経第1枝領域±2枝領域である。

1歳までに80%の患者でけいれんを発症し、けいれんにより顔面のCMと反対側の躯幹部に半身麻痺、萎縮を生じうる。

精神発達遅滞が約半数にみられる。

脳軟膜の静脈奇形は顔面のCMと同側であることが多く、頭頂葉、後頭葉、前頭葉の順に多い。これらは顔面のCMの神経枝と関連しており、三叉神経第1枝領域と頭頂葉、第2枝領域と後頭葉、第3枝領域と前頭葉が関連するとされる。

眼の脈絡膜の血管奇形についても顔面のCMと同側であり、70%でみられる。

他に二次性牛眼あるいは緑内障も30%に合併する。

[画像所見]

頭部CTにおける脳溝に沿った線路状の石灰化(tram track)が有名であるが、2歳まではみられないことが多く、造影MRIでの脳溝にそった脳軟膜の血管奇形の造影所見を検出することが有用である。

[文献]

- | | |
|---|--|
| 1) Comi AM.: Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. <i>Neurologist</i> . 2011;17:179-184. | 2) Welty LD.: Sturge-Weber syndrome: A case study. <i>Neonatal Netw</i> . 2006;25:89-98. |
|---|--|

Proteus 症候群

1979年にCohenによって神経皮膚異常を伴う先天性過誤腫性疾患として、最初に報告され、その後1983年にドイツ人の小児科医であるWiedemannによりギリシャ神話の変幻自在の神であるプロテウスから命名された疾患¹⁾。PTEN遺伝子の関与が一部考えられていたが、2011年にLindhurstによりAKT-1 kinaseの変異が報告された²⁾。

[頻度]

2001年までに200例以上の報告がある。

[臨床所見]

共通所見として1)病変がモザイク状に三胚葉いずれにも分布すること、2)進行性の経過をとること、3)非遺伝性の発症であること、が挙げられている。

さまざまな部位の非対称的な骨の過成長に加え、皮下軟部組織の腫脹、結合組織母斑、低流量性の血管奇形を合併する。

生下時には無～軽症状のことが多く、思春期に急激な症状の増悪を来すものが存在する。

診断基準として、A.脳回の結合組織母斑、B.1)線状表皮母斑、2)非対称性の過成長(四肢、脊椎、頭蓋骨、内臓など)、3)10代までに発症する両側卵巣嚢胞腺腫/耳下腺多形腺腫、C.1)脂肪腫あるいは局所的な脂肪欠損、2)血管奇形(毛細血管奇形:CM/ 静脈奇形:VM/ リンパ管奇形:LM)、3)肺嚢胞、4)顔面奇形のうち、Aが1つ、Bのうちの2つか、Cのうちの3つが揃えば診断となる³⁾。

[画像所見]

左右非対称性の骨軟部組織の過成長、脂肪増生、頭蓋拡大、消化管壁肥厚、肺の嚢胞性気腫性変化など

[文献]

- 1) Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E.: The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. Eur J Pediatr. 1983;140:5-12.
- 2) Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK. Et al.: A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. N Engl J Med. 2011;365:611-619.
- 3) Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr.: Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. Am J Med Genet. 1999;84:389-395.

Blue rubber bleb nevus 症候群 (Bean 症候群)

1860年にGascoyenが皮膚のVMと消化管出血の合併例を報告したのが最初であるが、1958年のBeanの報告をとって、Bean症候群といわれることがある。皮膚に多発するVMと消化管のVMを特徴とする疾患で、しばしば消化管出血を呈する^{1,2)}。

[頻度]

1999年までに200例以上の報告がある。

[臨床所見]

0.1～5cm程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚のVMが多発してみられる。消化管粘膜のVMにより、消化管出血がみられることがある。

貧血、慢性凝固障害、血胸や腫瘍発生、高カルシウム血症、内臓の血管奇形などを合併した報告もある。白人に多いとされる。

消化管の VM に対しては内視鏡的硬化術やレーザー凝固術、外科切除が適応となりうる。

[画像所見]

消化管造影にてさまざまなサイズの VM に一致したポリープ状の多発欠損がみられる。

単純写真や CT など消化管に多発する静脈石と考えられる石灰化がみられる³⁾。

[文献]

- 1) Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki DM, Friedlander SF: Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. *J Am Acad Dermatol.*2004; 50:S101-106.
- 2) Wong CH, Tan YM, Chow WC, Tan PH, Wong WK: Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:1000-1002.
- 3) Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd: Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR* 2000;174:597-608.

Gorham-Stout 症候群

1955 年に Gorham と Stout が、骨が自然融解した 24 例の病態を分析し、massive osteolysis という病名を提唱したのが最初である¹⁾。原因不明の骨融解に LM を合併する症候群であり、病因については現在のところ不明である²⁾。

[頻度]

1998 年までに 175 例以上の報告がある。

[臨床所見]

幼児期～若年成人での発症が多い。

骨内に発生する LM で、溶骨性の変化を来とし、病理学的には血管と交通する拡張したリンパ管が骨内に多数みられる。

全身いずれの骨にも生じうるが、溶骨、変形性変化は進行性である。

漿液性胸水や乳び胸水、罹患部位の疼痛がみられる。

インターフェロンやステロイドが有用との報告はあるが、治療についての一定の見解はない。

[画像所見]

原因不明の溶骨性病変。初期には限局した骨粗鬆症がみられることがある。

[文献]

- 1) Gorham LW, Stout AP: Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1955;37-A:985-1004.
- 2) Patel DV: Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res.*2005;3:65-74.

Maffucci 症候群

1881年にイタリアの病理学者 Maffucci により最初に報告された疾患で、中胚葉性組織の形成異常が考えられている。多発内軟骨腫症と軟部組織の多発低流量性血管奇形(主に VM、まれに LM)を合併する疾患である¹⁾。

[頻度]

2004年までに180例の報告がある。

[臨床所見]

80%の患者が思春期頃までに発症する。(25%は1歳まで)

手足の短管骨に好発し、半数が片側性である。

著明な変形を来すことが多い。

若年性の卵巣顆粒膜細胞腫との関連がいわれている。

内軟骨腫の悪性転化が15-20%で見られるが、小児期での悪性転化は少ない。

Glioma や卵巣癌、膀胱癌などの悪性腫瘍の発生率が上昇し、長期的なフォローアップが必要である。

[画像所見]

手足の短管骨の多発内軟骨腫症および軟部組織の低流量型血管奇形(静脈石などがみられる)²⁾。

[文献]

- | | |
|--|---|
| 1) Albrechts AE, Rapini RP: Malignancy in Maffucci's syndrome. Dermatol Clin. 1995;13:73-78. | 2) Zwenneke Flach H, Ginai AZ, Wolter Oosterhuis J.: Best cases from the AFIP. Maffucci syndrome: radiologic and pathologic findings. Radiographics. 2001;21:1311-1316. |
|--|---|

Parkes Weber 症候群

1907年にイギリス人皮膚科医である Parkes Weber が、片側肥大を伴う血管性病変として発表したのが最初である。患肢の過成長にびまん性の小さな AVF ないし AV shunt を伴う症候群である。Klippel-Trenaunay 症候群との混同がみられるが、Klippel-Trenaunay 症候群は低流速の血管奇形を合併するのに対し、本症候群では高流速の血管奇形の合併である。これらはできるだけ区別して考えられるべきである¹⁾。

[頻度]

Klippel-Trenaunay syndrome 症候群との混同があったため、不明である。

[臨床所見]

Klippel-Trenaunay 症候群に類似するが、患肢、とくに関節周囲の多数の小さな AVF、AV-shunt を合併するのが特徴である。

血中の酸素分圧が高いために生じる皮膚の pseudo-Kaposi sarcoma(pseudo-CM)や皮膚の温感、リンパ浮腫などを合併することがある。

高流速であるため、進行例では高心拍出性心不全を呈することがある。

ただし、明確に Klippel-Trenaunay 症候群と区別するのが難しい症例もある。

[画像所見]

CT angiography、MR angiography、血管造影:関節周囲に淡い AVF 様の濃染がみられることが特徴である²⁾。

[文献]

- 1) Ziyeh S, Spreer J, Rössler J, Strecker R, Hochmuth A, Schumacher M, Klisch J.: Parkes Weber or Klippel-Trenaunay syndrome? Non-invasive diagnosis with MR projection angiography. Eur Radiol. 2004;14:2025-2029.
- 2) Dubois J, Alison M.: Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. Pediatr Radiol. 2010;40:895-905.

Rendu-Osler-Weber 症候群(遺伝性出血性末梢血管拡張症: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)

1896年に Rendu が最初に報告し、その後 1901年に Osler、1907年に Weber がそれぞれ発表した症候群である。皮膚や粘膜の小血管の拡張を特徴とし、それにより鼻出血や消化管出血を生じる常染色体優性形式の遺伝性疾患¹⁾。

[頻度]

10万にあたり1~2人とされる。

[臨床所見]

血管内皮細胞の細胞間隙が消失し、毛細血管と細小静脈の血管壁や周囲組織の形成不全により血管腔が拡張する。

60%の患者は16歳までに症状が発現する。

ENG、ALK、Smad4の異常等により5型に分類されている。

最も頻度が高いのがHHT1でENGの異常であり、肺のAVM/AVFの頻度が高い。

診断基準に1.くりかえす鼻出血、2.多発血管拡張(口唇、口腔底、指、鼻)、3.臓器のAVM/AVF(肺、肝臓、脳、脊髄)、4.一親等までの家族歴があり、これらの3つ以上があれば、確定。2つ以上で疑いとなる。

TGF-βの異常を伴う疾患の一つである(表)。

	Disorder	Responsible gene
Cardiovascular disease	Rendu-Osler-Weber syndrome	ENG, ALK, Smad4
	Marfan syndrome	TGFBR1, TGFBR2, FBN1
	Loeys-Dietz syndrome	TGFBR1, TGFBR2
	Arterial tortuosity syndrome	SLC2A10
	Ehlers-Danlos syndrome (Type4)	COL3A1
	Familial thoracic aortic aneurysms	TGFBR1, TGFBR2, ACTA2,
Malignant tumor	Juvenile polyposis	ENG, Smad4, BMPR1A
	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	TGFBR2
	Bennayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	BMPR1A
	Cowden disease	BMPR1A

[画像所見]

肺、肝臓、中枢神経などの AVM/AVF

[文献]

1. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE.: Hereditary management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011;13:607-616.
hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis,

血管-体節症候群(Vascular metameric syndrome)

脊椎動物は胎生 20 日頃に中胚葉の segment である体節が決定される。同じレベルの体節では、中胚葉・神経堤細胞はそれぞれ同じレベルの血管内皮、中膜に遊走・分化する。一つの体節に異常が生じると、それに所属している神経・皮膚・血管などが同時に障害を受けるという概念である¹⁾。

[臨床所見]

Wyburn-Masson 症候群は脳・網膜の AVM/AVF と同じ体節に由来する顔面、Cobb 症候群は脊髄の AVM/AVF と同じ体節に由来する皮膚の血管奇形の合併を伴い、それぞれ cerebral arteriovenous metameric syndrome(CAMS)、spinal arteriovenous metameric syndrome(SAMS)ともよばれる^{2,3)}。

[画像所見]

脳脊髄、頭頸部などの AVM/AVF

[文献]

- 1) Krings T, Geibprasert S, Luo CB, Bhattacharya JJ, Alvarez H, Lasjaunias P.: Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17:245-258.
- 2) Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P.: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metamerich Syndromes (CAMS). A New Concept and a New Classification. *Interv Neuroradiol.* 2001;30:5-17.
- 3) Cobb S. Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamer. *Ann Surg* 1915;65:641-649.

(野崎 太希)