

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。熱感はずかきに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** 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。

- 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 腫瘍形成するものの一部に拍動を触知することがある。
- ⑥ 腫瘍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、蜂巣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:

- 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。