

CQ29 乳児血管腫に対する薬物外用療法は有効か？**推奨グレード C2**

乳児血管腫に対する薬物外用療法には大別して 2 種類の薬剤の報告があり、いずれの報告も症状の乏しい乳児血管腫に対して使用している。

(潰瘍化した乳児血管腫に対する薬物外用療法は CQ7 参照)

- ① 副腎皮質ホルモン含有軟膏・クリーム
- ② 5%イミキモドクリーム 4-amino-1-(2-methylpropyl)-1Himidazo[4,5-c]quinoline
免疫賦活剤

これらの薬剤の有効性に関する論文には control 群が存在する比較試験は存在せず、case series あるいは expert opinion での報告であるためエビデンスレベルは V と評価される論文が多い。イミキモドも副腎皮質ホルモン含有軟膏も効果があるのは表在型とされ、Batta らの未治療群の結果と比較して優位な差があるとはいいがたく、推奨グレードを C2 とした。

解説

参考文献はいずれも比較対象がない報告であるが、Batta Kらの報告¹⁾(前向きRCT、色素レーザー照射した群としない群の比較)でのobservation groupがcontrol群として参考になると考えられる。

①に関してはGarzon MCらの報告²⁾では母集団が均一であるが、コントロール群がなく、治療群と未治療群の比較にはなっていない。Garzon MCらの報告の有効率は治療実施者による判定であり、バイアスがかかっている可能性があると同時に、部分的に効果が見られた症例を含めて有効率 73%としている。良い効果が見られた症例は 35%であり、Batta Kらのcontrol群での 1 年後の改善率 44%と比較して有意に有効であるとは言い難い。

McCuaig CCらの論文はphase II studyであるが、エビデンスレベルをVとした。科学的根拠には乏しく、推奨度としては適応を考慮してもいいが、行うよう勧められる内容とは言い難いためC2と判断した。

②に関しても 10 例³⁾、18 例⁴⁾のcase seriesと、14 例のopen-label study⁵⁾が存在しているが、いずれも対照群がなく、①と同様の理由から推奨グレードC2と判断した。

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma"[MH]
- #2 "Administration, Topical"[Mesh:NoExp] OR "Administration, Cutaneous"[MH]
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH
- #2 皮膚作用剤/TH or 塗布剤/TH or 経皮投与/TH or 外用療法/AL
- #3 #1 and #2

参考文献

- 1) VA0100 Batta K, Goodyear HM, Moss C et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas : results of a 1-year analysis *Lancet*. 2002;360:521-527. (level II)
- 2) VA0135 Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:281-286. (level V)
- 3) VA0129 Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2004;5:639-642. (level V)
- 4) VA0157 Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:63-68. (level V)
- 5) VA0193 McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, Gendron R, Jafarian F, Auger I. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:203-212. (level V)

CQ30 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？

推奨グレード（文中に記載）

《血管性腫瘍》

Kasabach-Merritt 現象をおこす血管性腫瘍 (**Kaposiform Hemangioendothelioma, Tufted Angioma**) に対しては

A:薬物療法 (①ステロイド全身投与②インターフェロン $\alpha 2a, 2b$ ③シクロフォスファミド④ビンクリスチン⑤ ϵ アミノカプロン酸⑥ヘパリンや低分子ヘパリン⑦パナルジンとアセチルサリチル酸⑧ペントキシフィリン⑨トラネキサム酸⑩ジピリダモール)

B:放射線照射

C:動脈塞栓術

D:切除術

E:持続圧迫

の報告がある^{1,2)}。

推奨グレードはいずれも **C1** と考える。

いずれの報告においても共通しているのは、1つの方法論では解決しないので種々の選択肢を検討し、副作用も考慮しながら治療方法を決定すべき、という意見である。

《血管奇形》

血液凝固異常をおこす血管奇形のうち、静脈奇形に対しては

A:圧迫療法

B:薬物療法 (①低分子ヘパリン②低用量アスピリン③ワーファリン)

を推奨する報告^{7,8,9)}がある。①は **case series** であるが②③は **expert opinion** であり、科学的な根拠には乏しい。いずれの治療も他に有効な方法はなく、推奨グレードとしては **C1** と考えた。

解説

血管性腫瘍

治療に関する報告は数多いが、治療効果の評価方法において統一されたものではなく、有効率も論文間での比較はできない。薬物療法として頻用されるのはステロイド全身投与であり、**first-line therapy**として推奨されている^{3,4)}が、大量投与による副作用を危惧する意見も少なからず存在し、ビンクリスチンを**first-line therapy**として推奨する報告^{5,6)}もある。ステロイド投与により症状改善が得られない場合の治療はインターフェロン α 、放射線照射、化学療法単独あるいはコンビネーションで使用されている報告が多い。

報告内容に一致しているコメントはいずれか一つの方法論ですべての患者に対応可能ではない、という点がある。薬物療法の奏効率も報告により異なるが、ステロイド投与により改善する症例は 1/3 程度でしかない、という意見は少なくない。

血管奇形

静脈奇形に関しては Kasabach-Merritt 現象と異なり、血管内血液凝固促進による凝固因子消費が病態と報告され、血栓形成の予防が主たる目的と述べられている。

薬物療法開始の目安は示されておらず、血液検査を定期的に施行し、患者ごとに治療の適否を決定することになる。

圧迫療法は静脈圧を減少させることにより凝固現象阻害作用があると解釈されており、多くの文献で推奨されているが、24 時間の圧迫を中止した場合に急速に血栓形成が進行してDICにいたる場合がある事が報告⁹されており、注意が必要である。薬物療法に関しては低分子ヘパリン治療群ではd-dimer平均値が有意に減少し、疼痛も早急に緩和したとする報告¹⁰があるが、その他は自験例を述べたexpert opinionである。凝固因子の消費により手術時に大量出血する可能性があるケースでは術前の薬物療法を推奨している。

検索式

PubMed

- #1 "Hemangioma"[MH]
- #2 "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #3 "Blood Coagulation Disorders"[MH]
- #4 #1 or #2 and #3
- #5 #4 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 血液凝固異常/TH
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- | | |
|---|--|
| <p>1) VA0044 Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangioma. J Pediatr. 1997;130:631-640. (level V)</p> <p>2) VA0124 Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RAB, Mihm MC. Case 13-2004: A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia N Engl J Med 2004;350:1764-1775. (level V)</p> | <p>3) VA0083 Hall GW. Review Kasabach-Merritt syndrome : Pathogenesis and Management Br J Haematol. 2001;112:851-862. (level V)</p> <p>4) VA0011 Larsen EC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BJ. Kasabach-Merritt syndrome: therapeutic considerations. Pediatrics. 1987;79:971-980. (level V)</p> <p>5) VA0160 Thomson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand</p> |
|---|--|

- case experience. *N Z Med J.* 2007;120:U2418. (level V)
- 6) VA0099 Haisley-Royster C, Enjolras O, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2002;24:459-462. (level V)
- 7) VA0098 Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002;24:243-251. (level V)
- 8) VA0166 Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Leisner RI, Harper JJ. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications. *Br J Dermatol* 2007;157:558-563. (level V)
- 9) VA0208 Maguiness S, Koerper M, Frieden I. Relevance of D-dimer Testing in Patients With Venous Malformations. *Arch Dermatol.* 2009;145:1321-1324. (level V)
- 10) VA0178 Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol* 2008;144:873-877. (level V)

CQ31 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？**推奨グレード C2**

放射線治療後の晩発性合併症として悪性腫瘍の発生や発育障害が問題となり、乳児血管腫および血管奇形の治療として放射線治療は推奨されない。

解説

血管性腫瘍および血管奇形の治療として放射線治療が施行された報告があるが、両者を識別して治療されているか否かを判定するのは困難である。多くの症例でKasabach-Merritt現象の治療のために施行されたと記載されているが¹⁻³⁾、乳児でKasabach-Merritt現象をきたす血管性腫瘍は乳児血管腫ではなくKaposiform hemangioendotheliomaあるいはTufted angiomaと考えられている⁴⁾(CQ6、30 参照)。乳児の血管性腫瘍(乳児血管腫を対象としていると思われる)による摂食障害、手の機能障害、誤嚥性肺炎、視野障害、出血に対しても低線量の放射線治療を施行し、有効であった報告がある³⁾。

しかしながら血管性腫瘍あるいは血管奇形の放射線治療後の晩発性合併症として乳癌⁵⁾、甲状腺癌⁶⁾、血管肉腫⁷⁾など悪性腫瘍の発生や発育障害³⁾が問題となっており、安易に放射線治療を施行するべきではない。

検索式**PubMed**

- #1 "Hemangioma"[MH] OR "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
 #2 "Radiotherapy"[MH]
 #3 #1 AND #2
 #4 brain OR intracranial OR cerebral OR dural OR spinal OR hepatic OR intrahepatic OR pulmonary OR coronary OR portal OR uterine OR pancreatic OR renal OR intestinal
 #5 #3 NOT #4
 #6 #5 AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
 #2 #1 AND ((SH=放射線療法) or 放射線療法/TH)
 #3 #2 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0004 Schild SE, Buskirk SJ, Frick LM, et al. Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. Int J Radiat Oncol Bio Phys. 1991;21:729-735. (levelIV)
 2) VA0047 Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H, et al. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39:467-473. (levelIV)

- 3) VA0082 Ogino I, Torikai K, Kobayasi S, et al. Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma. *Radiology*. 2001;218:834-839. (level V)
- 4) VA0044 Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infant with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr*. 1997;130:631-640. (level V)
- 5) VA0037 Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res*. 1996;145:225-230. (level V)
- 6) VA0195 Haddy N, Andriamboavonjy T, Paoletti C, Dondon MG, Mousannif A, Shamsaldin A, Doyon F, Labbé M, Robert C, Avril MF, Fragu P, Eschwege F, Chavaudra J, Schwartz C, Lefkopoulos D, Schlumberger M, Diallo I, de Vathaire F. Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. *Radiother Oncol*. 2009;93:377-382. (level V)
- 7) VA0021 Caldwell JB, Ryan MT, Benson PM, James WD. Cutaneous angiosarcoma arising in the radiation site of a congenital hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:865-70. (level V)

CQ32 乳児血管腫および血管奇形の圧迫療法は有用か？

推奨グレード 血管奇形： グレード C1

乳児血管腫： グレード C2

血管奇形に対する圧迫療法は、主に静脈奇形で報告され、疼痛、腫脹などの症状や血液凝固異常を改善することや患者の満足度においてその有用性が報告されている。治療は非侵襲的であり、まず試みて良い治療法と考えられる。

乳児血管腫に対する圧迫療法は症例報告などが散見されるが、その報告は少なく、評価方法も曖昧でエビデンスレベルも高くない。行うことを勧める科学的根拠はないため推奨される方法ではない。

解説**血管奇形**

Heinら¹⁾は176例の筋肉内静脈奇形患者を対象にしたアメリカの3施設でのコホート研究を行い、42例(24%)で圧迫包帯による圧迫療法およびアスピリン治療を行った。このうち、侵襲のないこれらの治療のみでは失敗に終わった17例(10%)については硬化療法、切除術もしくはその両方を追加した。25例は圧迫療法とアスピリン治療のみで、6例(24%)に改善を認め、1例(4%)は不変であったが、悪化した症例はなかった。圧迫療法やアスピリン治療により血栓症は予防されており、活動的な若い子供や大人では常に圧迫包帯を使用すべきであると喚起している。

Breugermら²⁾の81例の下肢血管奇形患者81例(男性33例(41%)、女性48例(59%)、年齢14歳~61歳(平均30.4歳)を対象にしたコホート研究では、34症例で弾性ストッキングを着用した。81例中10例は高流速の病変で、71例は低流速の病変で、後者のうち44例が静脈奇形、12例がKlippel-Trenaunay症候群、10例がリンパ管奇形(6例がリンパ管奇形のみ、4例がリンパ管静脈奇形)であった。血栓性静脈炎の既往がある場合、下肢に浮腫を伴う場合または下肢の皮膚刺激症状を有する場合に弾性ストッキング着用が指示された。弾性ストッキングを着用した34例中25例(74%)がストッキング着用で満足していた。多変量回帰分析結果では、弾性ストッキングを着用している患者や、患側の足の手術を受けた患者は、機能的体力的に劣っており、痛みがより強いという相関がみられた。弾性ストッキング着用患者の多く(74%)がストッキング着用の効力に満足していたにも関わらず、ストッキング着用している患者は着用していない患者よりもQOLが低かったと報告している。

Enjolrasら³⁾は27例(男性14例、女性13例、年齢0歳~28歳、下肢16例、上肢11例)の四肢広範囲静脈奇形患者を対象にした症例研究において、大多数の症例は弾性ストッキングを着用していた。弾性ストッキング着用を中止した後は症状の悪化を認めた。弾性ストッキングにより、病変は圧迫され血液貯留は減少すると同様に限局的な慢性的凝固異常の改善もみられた。

以上血管奇形に対する圧迫療法は、主に静脈奇形で報告され、疼痛、腫脹などの症状や血液凝固異常を改善することや患者の満足度においてその有用性が報告されている。治療は非侵襲的であり、まず試みて良い治療法と考えられる。

乳児血管腫

Kaplanら⁴⁾の四肢乳児血管腫患者を対象にしたケースシリーズでは、四肢の潰瘍化した血管腫に対して抗生剤治療および圧迫療法を組み合わせた初期治療を行い、ほとんどの患者に急速な改善が認められ、2週間以内に潰瘍が治癒した。局所的な抗生剤入り軟膏(あるいは明らかな二次感染が認められるときは初期に抗生剤全身投与)および自己接着圧迫包帯Coban(3M CO.)を行うと、局所的な抗生剤入り軟膏単独使用に比してより効果的で、自己接着圧迫包帯使用は安全で簡便で血管腫の退縮を促進していると報告している。

越智ら⁵⁾は14例の乳児血管腫(女児9例、男児5例、年齢は平均8.1ヵ月(1ヶ月～4歳)、部位は四肢7例、頭頸部6例、体幹1例)に対して弾性包帯(6例)・プレスネット(4例)・サポーター(1例)・エラテックスおよび弾性包帯(1例)・エラテックスおよび凍結療法(2例)による圧迫を行った。14例中13例に血管腫の消腿あるいは縮小がみられ、無効例は1例のみであった。四肢発症7例はいずれも有効であった。消腿までの期間は2ヶ月～3年(10例 平均15.2ヶ月)であった。圧迫療法は合併症がないため、血管腫が圧迫できる部位にあるものに対しては早期に開始することを喚起している。

Totsukaら⁶⁾は女児3例の耳下腺血管腫(平均年齢4.3ヵ月(4～5ヵ月))に対して、レジン板によるスプリントおよび手製の帽子による圧迫を行った。治療期間は平均13ヶ月間(8～16ヶ月)、平均4.6歳(2～7歳)まで観察を行った。3例すべてに臨床的にもエコー上も、血管腫の消腿を認めた。乳児血管腫は自然に退縮傾向を示すものもあるため、圧迫療法により血管腫のサイズが縮小したと結論づけることはできないが、安全で効果的な治療法ではあると報告している。

以上、有効性を示す報告はあるあるものの少なく、評価方法も曖昧でエビデンスレベルも高くない。行うことを勧める科学的根拠はないため推奨される方法ではない。

検索式

Pub Med

- #1 "Hemangioma"[MH] or "Vascular Malformations" OR "Lymphatic Abnormalities"[MH] OR "lymphangioma"[MH]
- #2 pressure therapy OR compression therapy OR compression treatment
- #3 #1 AND #2
- #4 #3 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR Review[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1980"[DP]: "2009"[DP])

医中誌

- #1 血管腫/TH or 血管奇形/AL or @動静脈奇形/TH or 血管瘻/TH or リンパ管腫/TH or ポートワイン母斑/TH
- #2 圧迫療法/AL or 圧迫法/AL
- #3 #1 and #2
- #4 #3 AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)

参考文献

- 1) VA0104 Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP, Upton J, Burrows PE. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1625-1635. (level IVa)
- 2) VA0131 Breugem CC, Merkus MP, Smitt JH, Legemate DA, van der Horst CM. Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *Br J Plast Surg.* 2004;57:754-763. (level IVa)
- 3) VA0043 Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *1997;36:219-225.* (level V)
- 4) VA0025 Kaplan M, Paller AS. Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:117-118. (level V)
- 5) VA0212 越智五平, 大川治夫, 金子道夫, 他. 小児外科疾患と Non-open Surgery 血管腫の非手術的治療 持続圧迫療法と凍結療法. *小児外科.*1992;24:539-547. (level V)
- 6) VA0013 Totsuka Y, Fukuda H, Tomita K. Compression therapy for parotid haemangioma in infants. A report of three cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988;16:366-370. (level V)