

＜リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準＞

リンパ管奇形(リンパ管腫)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I) 脈管奇形診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれるが、指定難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻、動脈瘤など

(II) 細分類 リンパ管奇形(リンパ管腫) 診断基準

以下の1および2の所見を認め、かつ3の(a)～(c)のいずれかを満たす病変

1, 理学的所見

- ・圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変である。
- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがある。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。

2, 画像所見

- ・超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。皮膚ではダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

3, 補助所見

(a) 病理学的所見

- ・肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。

(b) 嚢胞内容液所見

- ・リンパ(液)として矛盾がない。
- ・嚢胞内に血液を混じることがある。

(c) 他の疾患の否定

- ・奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定的である。

4. 特記事項

- ・上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準参照。
- ・上記のリンパ管病変を有するが同じ病変内に他の血管奇形病変を有する場合には混合型脈管奇形と診断する。混合型脈管奇形診断基準参照。

＜重症度・難治性度分類＞

☆ 以下の「リンパ管奇形(リンパ管腫)の重症度・難治性度診断表」の9項目の合計点が「40点以上」の者を対象とする。

項目	定義	変数	点数
1, 病脳期間	「発症から現時点まで」の年数。ただし20年以上はすべて20点とする。 1年未満は切り捨てる。	N (年) × 1	N
2, 病変のタイプ	「治療前」の病変全体について画像、理学的所見にて診断する。 リンパ嚢胞がほとんどを占める嚢胞型か、海綿状、混合型、血管リンパ管腫など単純な嚢胞型以外か。	嚢胞型以外	12
		嚢胞型	0
3, 病変エリア数	「治療前」の病変の分布。 別紙に示す病変の存在する領域の個数。	4力以上	10
		3力以下	0
4, 病変の最大径	「治療前」の病変の最大径。 体表に広がる場合など病変が曲面状の場合には形成する面の最大径。 理学的および画像検査にて計測する。	15 cm以上	18
		10 cm以上15 cm未満	10
		5 cm以上10 cm未満	7
		5 cm未満	0
5, 頭頸部病変の有無	「治療前」の頭頸部病変の有無。 胸部以下の病変の有無は問わない。	あり	18
		なし	0
6, 総治療回数	「全経過中」の硬化療法、外科的切除など原病に対する治療の回数。 感染・出血に対する抗生剤投与・輸血等の二次的な症状に対する治療は含まない。	5回以上	12
		4回以下	0
7, 治療効果	「最初の治療前と現時点」を比較する。 現時点で未治療の場合には0点。 成長と同じ比率での病変の増大は不変とする。	増大	14
		不変	
		わずかに縮小	
		著明に縮小	0
8, 外科的切除の可否	「現時点」の病変に対して、物理的な切除の可否のみではなく、合併症発生の可能性なども含めて判断する。切除後であっても判定する。完全切除後は0点。 「手術可能」とは切除により著明に縮小もしくは消失の効果を見込め、メリットがデメリットを大きく上回ることを示す。「切除しない方が良い」はメリットがデメリットを上回るとは言いきれないこと、「切除不能」は明らかにデメリットが上回ることを加味して判断する。	切除不能	10
		切除しない方が良い	
		切除可能	0
9, 病変の外観	初診時ではなく「現時点」での判断。 左右非対称、腫瘤の膨隆など、日常生活において衣類等で隠すことが可能な病変かどうか等の観点で判断する。	非常に目立つ	10
		すぐにわかる	
		よく見るとわかる	0
		わからない	

重症・難治性度診断 _____ 点

注：リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準を満たす者が対象となる。

注：病変が著明に縮小もしくは消失し、関連する症状が改善して治療が不要となった場合は対象外とする。

注：上記の重症・難治性度診断で40点以下であっても高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

病変の存在する部位を選択してください。

頭頸部表在		胸部体幹皮下		腹部 体幹		上肢	
頭部		前胸部		鼠径部		上腕	
前額部		側胸部		陰部		前腕	
頬部		背部		臀部		手首	
鼻部		鎖骨上窩		腹部		手背	
口唇		腋窩		側腹部		手掌	
下顎角部				背部		手指	
前頸部							
側頸部		胸部体幹深部		腹部 深部		下肢	
後頸部		胸腔内		骨盤内		大腿	
	上縦隔	後腹膜		膝部			
	下縦隔	大網		下腿			
頭頸部深部		腸間膜		足首			
眼窩	胸腺	脾		足背			
舌	肺	脾		足底			
喉頭部	心臓	肝		足趾			
咽頭周囲		腎					
頭蓋		副腎					
脳		膀胱					
		尿管					
		子宮					
		卵管					
		卵巢					
		精巢					
☆ 病変がかかっている部位に数値を入れてください。 ☆ 病変がない場合には0、左右がある部位で片側であれば1、両側の場合には2。							

指定難病の検討資料

(研究病名) リンパ管腫症・ゴーハム病

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

○はい (不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

リンパ管腫症・ゴーハム病(併記を要する)

④主として関係する学会(注3)

日本小児外科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本形成外科学会、日本小児科学会、日本皮膚科学会、日本耳鼻咽喉科学会、

日本医学放射線学会、日本整形外科学会、日本小児呼吸器学会、日本小児血

液・がん学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症腭炎→腭炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名を記入して下さい。

(注4)その他関係しうる学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 ()

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(e)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 ()

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b, c)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 約 100 人

根拠となった調査:「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究」全国調査

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される

根拠となった検索:(医中誌などで)〇年～〇年の検索で合計〇例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(b)

- a.学会で承認された診断基準あり (学会名:〇〇学会)
- b.研究班で作成した診断基準あり (平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」及び平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」にて作成。現在小児外科学会に承認を求めている。平成 26 年末には承認を得られる見込み)
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例:〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入)
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(b)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
(研究班で作成した重症度分類の学会承認を求めている最中であり、平成 26 年末には日本小児科学会から承認を得られる見込み)
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答 ()

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

リンパ管腫症・ゴーハム病

○ 概要

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が増殖する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症する。症状や予後は浸潤臓器によるため、様々であるが、胸部に浸潤した場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられている。またリンパ管奇形（リンパ管腫）はリンパ管腫症と区別が困難なことがあるが、リンパ管腫症は多発性・びまん性（多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど）である場合に限る。なおリンパ管腫症、ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

原因は不明である。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- a) 胸水（胸腔内に液体が貯留）、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CT で（両側肺に）びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- b) 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。
- c) 腹水（腹腔内に液体が貯留）や脾臓内および他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫（リンパ管奇形）病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常（フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇）なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、化学療法（ビンクリスチン）、インターフェロン α 、プロプラノロールなどが試されるが治療効果は限られる。海外ではシロリムス、サリドマイドなどの臨床研究が行われている。

5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班全国調査より推定)

2. 発病の機構

不明(リンパ管の発生異常と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療はなく、対症療法が主である)

4. 長期の療養

必要(治癒しないため、永続的な診療が必要である)

5. 診断基準

あり(研究班で作成した診断基準あり)

6. 重症度分類

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類を用いて 1 度を対象とする

○ 情報提供元

平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 川崎医科大学 放射線医学(画像診断2)教授 三村秀文

(平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教 小関道夫)

○ 付属資料

診断基準、重症度分類

＜リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準＞

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれるが、指定難病の対象疾患としては毛細血管奇形単独例を除外する。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例) 乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類 リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外項目を否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)

b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留

c) 腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留

(2)病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。

除外項目

リンパ管脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患。(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)

＜重症度分類＞

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

本症の病変は多臓器に渡り、様々な障害を引き起こす。その症状は生命に関わらない場合であっても永続的な障害を残す場合がある。そのため、病変部位や症状の程度には関わらず、何らかの障害がある場合を重症と認定する。

1 度:何らかの症状、障害があり、著しく QOL を低下させる、または日常生活に支障をきたす場合。(例えば、骨病変による運動機能障害、胸部病変による呼吸障害、腹水による栄養障害など)また何らかの治療が必要な場合。

0 度:上記の症状がほとんど無く、治療の必要性が無い。

上記分類を用いて 1 度を対象とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

脈管奇形・乳児血管腫診療ガイドライン(仮称)

草 案

脈管奇形・乳児血管腫診療ガイドライン（仮称）2014 年度作成 CQ 案（2015.2.28 現在）

担当科、システマティックレビューチーム（SR）担当者、推奨文担当者（敬称略）

分子生物学総論担当者

静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形

1. 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？ 放射線科 SR 菅原俊祐・井上政則・小川普久・荒井保典、推奨文大須賀慶悟
2. 痛みを訴える静脈奇形にはどのような治療が有効か？ 形成外科 SR 栗田昌和、推奨文清家志円

リンパ管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症）

3. 軟部・体表リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する切除術は有効か？ 小児外科 SR 木下義晶・出家亨一、推奨文藤野明浩
4. 軟部・体表リンパ管奇形（リンパ管腫）に対する適切な手術時期はいつか？ 小児外科 SR 木下義晶・出家亨一、推奨文藤野明浩

毛細血管奇形（単純性血管腫、ポートワイン斑）

5. 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか？ 形成外科 SR 力久直昭・中馬久美子、推奨文中岡啓喜

乳児血管腫（イチゴ状血管腫）

6. 乳児血管腫に対してプロプラノロール内服療法は安全で有効か？ 皮膚科 SR 渡辺晋一・田村敦志、推奨文倉持 朗

脈管奇形症候群

7. 青色ゴムまり様母斑症候群（Blue rubber bleb nevus 症候群）を疑った患児には、どのような消化管検査が有用か？また、いつから検査を開始したらよいのか？ 皮膚科 SR 渡辺晋一・田村敦志、推奨文神人正寿
8. 血管奇形や症候群で見られる患肢の過成長に対する対応としてどのようなものがあるか？ 形成外科 SR 栗田昌和 推奨文岩科裕己

病理診断

9. Common LM(リンパ管腫) と Generalized lymphatic anomaly (リンパ管腫症) は組織学的に鑑別が可能であるか？ 病理（分子生物学） SR 高橋正貴、推奨文松岡健太郎
10. 乳児血管腫の診断に免疫染色は有効であるか？ 病理 SR 堀由美子 推奨文森井英一

分子生物学総論担当者

- 1 血管系 高倉伸幸
- 2 リンパ管系 青木洋子

血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（三村班）推奨案記載シート

CQ 1: 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？		
推奨案：動静脈奇形に対する血管内治療あるいは手術の治療開始時期は、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要である。		
推奨の強さ (いずれかに○)	1 (強い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い) : 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する	
エビデンス	A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)	
推奨の強さの決定に影響する要因		
① アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	判定 ☐ はい ☒ いいえ	説明 下記の通りエビデンスは弱い
CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） 動静脈奇形の治療開始時期自体を評価項目とした報告はなく、一部の文献で、考察中に治療開始時期に関する見解が記述される程度であった。従ってエビデンスは非常に弱い。		
② 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	判定 ☐ はい ☒ いいえ	手術や塞栓術・硬化療法が奏効することもあるが、合併症も問題となり、治療による害と益が拮抗する。
推奨の強さに考慮すべき要因		
① 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） ・価値観や好みに確実性（一致性）があるか？ ・逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	判定 ☐ はい ☒ いいえ	治療開始時期について患者が判断することは難しい。
② 正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか ・コストに見合った利益があると判定できるか？（コストに関する報告があれば利用する。） ・保険診療であるか？	判定 ☐ はい ☒ いいえ	手術は保険診療であるが、塞栓術・硬化療法の多くは保険適用外である。

CQ 1 動静脈奇形において治療開始時期の目安は何か？

推奨作成の経過

AVM の治療開始時期自体を評価項目とした報告はなく、一部の文献で、考察中に治療開始時期に関する見解が記述される程度であった。従って、治療開始時期の妥当性について客観的に検討することは困難なため、各文献における対象患者の年齢、部位、症状、病期、治療の奏効度や合併症頻度などから一定の目安が得られないか推察した。

AVM の治療に関する報告では、基本的に有症状の AVM が対象となっており、無症状の時期は治療を保留（経過観察）できる。しかし、AVM は、しばしば放置すると進行するため、症状の病期に応じて適切な時期に治療を開始することが重要と思われる。また、症状が進行するほど、治療の奏効率は低下し、合併症率が高い傾向があるため、症例が集中する特定の小児専門施設からの報告では、比較的「早期」あるいは「軽症」の段階で進行を待たずに早期治療介入すべきとする意見もある。

限局性病変であれば、早期に治療を行うことで根治が得られる可能性がある。血管内治療の中では、エタノール塞栓術の奏効（治癒）率が高い傾向があるが、同時に合併症率も高いため、益と害が拮抗する。手術では、限局性病変では完全切除ができれば再発が少ないが、術後の瘢痕・変形や機能障害など害の部分についての議論は少ない。一方、びまん性病変に治療を行った場合は血管内治療・手術いずれも再発・残存など奏効の限界や機能障害など治療リスクがより高くなり、益よりも害が上回る可能性がある。特に小児においては、このような侵襲的治療を受け入れる精神的な準備が整っていないことも考慮すべきである。

以上の考察から、現時点で AVM の治療開始時期について明確な目安の推奨を与えることはできず、症状の進行期や進展範囲に応じて合併症リスクとも照らし合わせて個別に判断が必要であると考えられた。

CQ1 SR レポート

今回の CQ において、1 次スクリーニングの対象として挙げた文献は、pubmed による検索から 92 件、医中誌から 3 件、コクラン・ライブラリーから 27 件であった。このうち、2 次スクリーニングの対象となった文献は pubmed から 52 件、医中誌から 3 件、コクラン・ライブラリーから 0 件であった。2 次スクリーニングの作業過程で、pubmed からの検索で対象となった 52 文献のうち、15 文献が除外され、最終的には pubmed 検索により 37 文献、医中誌検索により 3 文献が評価対象文献として挙げた。

しかし、すべての文献において、その試験デザインは観察研究であり、なおかつ全てが症例集積研究であったため、システマティック・レビューを行うにあたり、エビデンス総体の評価を行う対象とはなり得なかった。

一方、症例集積研究からも評価が可能な「害の評価」については、治療に伴う重大な合併症（皮膚など組織壊死、脳梗塞、急性腎不全、骨髓炎など）が報告されているが、いずれも今回の CQ（AVM の治療時期）と関連して報告されているものではなかった。

以上から、本 CQ において、システマティック・レビューの手法を用いてエビデンス評価を行うことは、根拠となる文献が不足しているため、困難と考えられる。

CQ 1 システマティックレビュー2次スクリーニング一覧表

Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	研究デザイン	P
Colletti G, Frigerio A, Giovanditto F, Biglioli F, Chiapasco M, Grimmer	Surgical treatment of vascular malformations of the facial bones.	J Oral Maxillofac Surg	2014	72(7)	1326.e1-18	観察研究	10年間に治療された11の顔面骨内血管奇形。静脈奇形は7例;上顎1、下顎4、頬骨2で平均27歳(10-44歳) 動静脈奇形は4例;上顎2、下顎1、and 上顎・下顎1、平均11歳(8-13歳)
Hyun D, Do YS, Park KB, Kim DI, Kim YW, Park HS, Shin SW, Song	Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations.	J Vasc Surg	2013	58(6)	1619-26	症例集積	1999-2012年にAVMに対してエタノール塞栓術を施行された29患者平均31.3歳(9-59歳) 症状は疼痛(83%), 潰瘍(52%), 腫瘍形成(48%), 静脈瘤様腫脹(38%), 腫脹(31%).
Bowman J, Johnson J, McKusick M, Gloviczki P, Driscoll	Outcomes of sclerotherapy and embolization for arteriovenous and venous malformations.	Semin Vasc Surg	2013	26(1)	48-54	症例集積	2006-2010年にAVM or VMに対して硬化療法ないし塞栓術を施行された60患者163病変、男24名・女36名、平均31.7歳(5.6-72.4歳) 内訳は下肢 55%、上肢 18.3%、骨盤 11.7%、腹部 5%、胸部 5%、背部 3.3%、多発病変 1.7%。31名でlow-flow VM、29名でhigh-flow AVMであった。治療適応の95%は疼痛であった。サイズはSmall(5cm以下)が10.7%、Medium(5-10cm)が53.6%、Large(10cm以上)が35.7%。
Sreekar H, Dawre S, Petkar KS, Shetty RB, Lamba S, Naik S, Gupta	Diverse manifestations and management options in Klippel-Trenaunay syndrome: a single centre 10-year experience.	J Plast Surg Hand Surg	2013	47(4)	303-7	症例集積	2001-2010年に単施設でKTSと診断された19名。男17名、女2名、平均19.7歳。上肢AVM(2名)に対して、下肢AVM(17名)が多い。病変部分の腫脹と静脈拡張が全症例でみられる。特に夜間に下肢の重さを訴える。肝・胸壁・縦隔に広がる病変が1名、腸管周囲病変による下血が2名、潰瘍形成が5名、尿道出血が1名、頭蓋内病変は2名で、1名は頭痛が主訴の頭蓋内VM、もう1名は失神が主訴の髄膜血管腫。
Kobayashi K, Nakao K, Kishishita S, Tamaruya N, Monobe H, Saito K, Kihara	Vascular malformations of the head and neck.	Auris Nasus Larynx	2013	40(1)	89-92	症例集積	2000-2010年に単施設でVMないしCMと診断された67名(男33名、女34名)平均51歳(1-90歳) 平均観察期間28か月。病変は口腔59%、鼻腔35%が多く、他に皮下組織、筋肉内、皮膚、喉頭、中咽頭など。64例はsmall(<5cm)、3例はlarge(>5cm)。VMが65%でCMが25%であったが、鼻腔では有意にCMが、口腔では有意にVMが多かった(p<.05)
Park KB, Do YS, Kim DI, Kim YW, Shin BS, Park HS, Shin SW, Cho SK, Choo SW, Song YG, Choo IW, Lee	Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings.	J Vasc Interv Radiol	2012	23(11)	1478-86	症例集積	1996-2010年に単施設で体幹・四肢AVMを治療された176患者: 男73名、女103名、平均29.4歳(1-70歳)。適応対象: ①日々の生活で困るレベルの症状(疼痛、見た目)を自覚している患者、②AVMによる合併症(潰瘍、皮膚壊死、続発性感染、出血、続発性静脈瘤、関節可動制限)を有する患者、③継時的増大傾向にある患者、④心肺合併症(呼吸苦、心拡大、心不全)を有する、あるいは予想される患者 74%が四肢、26%は体幹。Per Schobinger分類 stage2:18%、stage3:77%、stage4:5%。血管造影分類 Type1:1例、2:36例、3a:6例、3b:91例、混合: 42例。
Park UJ, Do YS, Park KB, Park HS, Kim YW, Lee BB, Kim	Treatment of arteriovenous malformations involving the hand.	Ann Vasc Surg	2012	26(5)	643-8	症例集積	1995-2009年に単施設で手AVMを治療された64名、男29名、女35名。平均31.5歳(0.3-75歳)平均観察期間26.9ヶ月(3.5-141.8) 57.8%が浸潤性AVM、42.2%が限局性AVM。
Dutra AK, Lopes A, Ikeda MK, do Amaral Campos HG, Carvalho AL, Curado	The role of surgical treatment in orbital vascular anomalies.	Aesthetic Plast Surg	2011	35(6)	1087-96	症例集積	1995-2005年に単施設で眼窩血管奇形を治療された連続249患者、合計379回。平均45.1歳(1-71歳)。平均観察期間71.6ヶ月(6-111ヶ月)。1例はDandy-Walker synd.、1例はKasabach-Merritt synd.、2名はProteus synd.、6名はPHACE synd.、6名はSturge-Weber synd. 病変が眼窩の1/3以下が24.7%、1/3-2/3が29.9%、2/3以上が45.4%。158例は片側性で眼窩に限局。残りは片側だが顔面に広範囲に広がっていた。1%は両側で弥漫性に顔面に広がっていた。55.8%は血管腫、44.2%は血管奇形。