

研究デザイン	P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているIとその形式	C: 記載されているCとその形式	O: 記載されているOとその形式
Case Report	1例報告. BRBNSの12歳女児1例	99mTc-標識赤血球SPECT-CT検査	対照なし	出血部位の同定に有用だった.
Case Report	1例報告. BRBNS疑いの消化管出血のある17歳女子	上部・下部消化管内視鏡検査, CT-enterography	対照なし	消化管血管病変の拮がりを検出できた
Case Report	BRBNS1例を含む14例の消化管病変のある小児	ダブルバルーン内視鏡検査	対照なし	6例で全消化管全長を観察でき, BRBNSの血管病変を観察できた.
Case Report	1例報告. BRBNSの12歳女児1例	内視鏡検査	対照なし	血管病変を検出し, 治療した.
Case Report	1例報告. 日齢0日で消化管出血を生じた新生児.	内視鏡下電気凝固	対照なし	止血した.
Case Report	1例報告. 血便で受診した9才児	Tc-99m 標識赤血球シンチグラフィー	対照なし	活動性出血はなかったが, 血管病変を検出した.
Case Report	2例のBRBNS	MRI	対照なし	消化管病変とともに消化管外病変も検出できた.
Case Report	1例報告. 50歳男のBRBNS	胸部・腹部・骨盤部CT	対照なし	血管病変を検出した.
Case Report	2例報告. BRBNSの12歳女児2例.	カプセル内視鏡, 胃内視鏡, 大腸内視鏡, 術中内視鏡	対照なし	カプセル内視鏡, 胃内視鏡, 大腸内視鏡で消化管血管病変を検出した. 治療には術中内視鏡に外科治療を組み合わせた.
Case Report	1例報告. BRBNS疑いの消化管出血のある31歳男性.	カプセル内視鏡	対照なし	カプセル内視鏡で回腸血管病変を検出し, BRBNSと診断.
Case Report	1例報告. 37歳女性のBRBNS.	内視鏡下硬化療法	対照なし	長期間経過観察しえた.

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 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		
推奨案： 脚長差が比較的小さい場合には補高による対象が推奨される。大きい場合には、側彎などにより歩行障害を生じるため成長期には骨端線閉鎖を目的とした外科的治療が行われる。 追加の方法として大腿骨や脛骨の短縮術が施行されることもある。健側の骨延長術が脚長差の是正に有効であるとされる。		
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
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） 病態、介入の性質上、よい controlled study に該当するエビデンスがないが、有効性についての示唆は多く存在する。エビデンス如何によらず、脚長差自体を原因とする障害が発生する前に専門医を受診する重要性は強く、推奨度は強いとした。		
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
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
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

CQ8 解説

患肢肥大を特徴とする症候群の代表的なものとして Klippel-Trenaunay 症候群と Parkes-Weber 症候群がある。血管奇形が原因の患肢の過成長への対応を報告した論文のほとんどはこれらの疾患についてのものであった。以下、部位ごとに文献上の報告について記載を加える。

下肢

下肢の過成長に対する治療の文献的報告は、その多くが脚長差からくる障害を予防することを目的としていた。その他、特に足部の病変に対する加療について文献的報告が認められた。

1) 脚長差の是正について

下肢脚長差が 2cm 以下であれば補高の使用により脚長差や構築性側彎への対処が可能であるとされる¹⁻⁵⁾。脚長差が 2cm 以上では有意な歩行困難や姿勢異常、対側の代償性変化が生じやすく、非生理的な歩行につながり非可逆的な障害がもたらされるため、脚長差是正のための外科的な治療を考慮するべきであるとされる¹⁻⁵⁾。手術時期の決定には scanogram が有用で⁶⁾、術前の検査としては、serial scanogram と CT による下肢長の計測が有効であると報告されている²⁾。外科的な治療としては以下のものが報告されている。

過成長した患側肢に対する治療

Jacob ら¹⁾は 252 例の KTS 患者中、2cm 以上の脚長差を生じた 41 名に対して骨端軟骨閉鎖術を施行し 9 割以上の症例で改善を認めていると報告している。そのほか、総説論文において、その有効性が指摘されている¹⁻⁵⁾。Capraro ら²⁾の総説中で、大腿骨と脛骨の短縮術の有効性が報告されている。骨端軟骨閉鎖術に追加して同時に行うことで、全体としての固定期間を短くすることができるとされる。Redondo ら⁴⁾は、脚長差 2cm 以上の症例で内視鏡下到大腿骨遠位端の骨端軟骨閉鎖術を推奨している。Capraro²⁾らはステープルによる骨端閉鎖術は不確かで、予測が難しいうえに合併症も多いため推奨されていない。これら患側肢に対する手術は 11 歳前後に施行するのが最適であるとされている⁴⁾。

健側の下肢延長術

Tanaka ら⁷⁾は成人例ですでに軽度の構築性側彎を生じている症例に健側の創外固定器による骨延長を施行し、脚長差や側彎の是正に有効であったと報告している。Jacob¹⁾らも総説でイリザロフ創外固定器を用いた健側肢の骨延長術を推奨している。

膝窩静脈の結紮術

Servelle⁸⁾は患肢の延長は静脈圧が高いことにより生じると仮説をたて、48名の患児で健側肢の膝窩静脈の結紮術を行い、脚長差の有意な改善を報告している。しかし、否定的な見解もあり有効性は定かではない²⁾。

2) 足部の病変について

Redondo ら⁴⁾は総説中で靴を履くためや整容面での改善を目的とした趾列切断(ray resection)や減量術(debulking)を推奨している。Gates ら⁹⁾は趾列切断に比較して大切断は切断端の創傷治癒が悪いとの報告しており注意を要する。

上肢

上肢の肥大による非対称性は日常生活への障害が下肢ほど重度になることが少なく、上肢の過成長に対する治療の文献的報告は少なかった。指の重度な変形により機能障害を伴うケースでは切断術の報告がされている⁶⁾。整容的な観点から debulking が有用であるとする報告も認められたが³⁾、一方で debulking はさらなる患肢の浮腫を引き起こし⁸⁾瘢痕拘縮、病変の再発、難治性潰瘍などの合併症が指摘されており²⁾十分な注意が必要である。

1) Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. Mayo Clin Proc 1998;73(1):28-36(level V)

2) Capraro PA, Fisher J, Hammond DC, Grossman Klippel-Trenaunay syndrome. Plast Reconstr Surg .2002; 109(6): 2052-60; quiz 2061-2(level V)

3) Meine JG, Schwartz RA, Janniger Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. Cutis.1997; 60(3):127-32(level V)

4) Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta Diagnosis and management of extensive

- vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions [corrected], diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* .2011; 65(5): 909-23; quiz 924(level V)
- 5) Gloviczki P, Hollier LH, Telander RL, Kaufman B, Bianco AJ, Stickler Surgical implications of Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg*, 1983;197(3): 353-62(level V)
- 6) McGrory BJ, Amadio Klippel-Trenaunay syndrome: orthopaedic considerations. *Orthop Rev*. 1993; 22(1): 41-50(level V)
- 7) Takata M, Watanabe K, Matsubara H, Takato K, Nomura I, Tsuchiya Lengthening of the normal tibia in a patient with hemihypertrophy caused by Klippel- Trenaunay-Weber syndrome: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)*.2011;19(3): 359-63(level V)
- 8) Servelle Klippel and Trenaunay's syndrome. 768 operated cases. *Ann Surg*. 1985;201(3) :365-73(level V)
- 9) Gates PE, Drvaric DM, Kruger Wound healing in orthopaedic procedures for Klippel-Trenaunay syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1996;;16(6): 723-6(level V)

CQ 8 システマティックレビュー 2 次スクリーニング

文献 No.	文献情報							
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages
1	9443675	eng	Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Stanson AW, Clay RP, Gloviczki	Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management.	Mayo Clin Proc	1998	73(1)	28-36
2	11994613	eng	Capraro PA, Fisher J, Hammond DC, Grossman	Klippel-Trenaunay syndrome.	Plast Reconstr Surg	2002	109(6)	2052-60; quiz 2061-2
3	9314616	eng	Meine JG, Schwartz RA, Janniger	Klippel-Trenaunay-Weber syndrome.	Cutis	1997	60(3)	127-32
4	22000871	eng	Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta	Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions [corrected], diagnosis, and treatment.	J Am Acad Dermatol	2011	65(5)	909-23; quiz 924
5	6299216	eng	Gloviczki P, Hollier LH, Telander RL, Kaufman B, Bianco AJ, Stickler	Surgical implications of Klippel-Trenaunay syndrome.	Ann Surg	1983	197(3)	353-62
6	8380635	eng	McGrory BJ, Amadio	Klippel-Trenaunay syndrome: orthopaedic considerations.	Orthop Rev	1993	22(1)	41-50
7	22184171	eng	Takata M, Watanabe K, Matsubara H, Takato K, Nomura I, Tsuchiya	Lengthening of the normal tibia in a patient with hemihypertrophy caused by Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report.	J Orthop Surg (Hong Kong)	2011	19(3)	359-63
8	2983626	eng	Servelle	Klippel and Trenaunay's syndrome. 768 operated cases.	Ann Surg	1985	201(3)	365-73
9	8906641	eng	Gates PE, Drvaric DM, Kruger	Wound healing in orthopaedic procedures for Klippel-Trenaunay syndrome.	J Pediatr Orthop	1996	16(6)	723-6
	23867238	eng	Ballieux F, Modarressi A, Hammer F, Clapuyt P, Docquier PL, Godfraind C, Feyaerts A, Brouillard P, Vikkula M, Boon	Reconstructive surgery in the management of a patient with CLOVES syndrome.	J Plast Reconstr Aesthet Surg	2013	66(12)	1813-5
	21467557	eng	Barbara DW, Wilson	Anesthesia for surgery related to Klippel-Trenaunay syndrome: a review of 136 anesthetics.	Anesth Analg	2011	113(1)	98-102
	18514850	eng	Frasier K, Giangola G, Rosen R, Ginat	Endovascular radiofrequency ablation: a novel treatment of venous insufficiency in Klippel-Trenaunay patients.	J Vasc Surg	2008	47(6)	1339-45
	19574822	eng	Rammos SK, Maina R, Lanzino	Developmental venous anomalies: current concepts and implications for management.	Neurosurgery	2009	65(1)	20-9; discussion 29-30
	17348474	eng	Nitecki S, Bass	Ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with Klippel-Trenaunay syndrome.	Isr Med Assoc J	2007	9(2)	72-5
	15741381	eng	Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans	Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review.	Pediatrics	2005	115(3)	744-9
	21446802	eng	Mirastschijski U, Altmann S, Lenz-Scharf O, Muschke P, Schneider	Syndromes with focal overgrowth in infancy: diagnostic approach and surgical treatment.	J Plast Surg Hand Surg	2012	46(1)	45-8
	23557891	eng	Hu P, Zhang GY, Wang Y, Cheng Y, Wang	Klippel-Trenaunay syndrome in combination with congenital dislocation of the hip.	J Chin Med Assoc	2013	76(4)	229-31
	16950432	eng	Kim YW, Lee SH, Kim DI, Do YS, Lee	Risk factors for leg length discrepancy in patients with congenital vascular malformation.	J Vasc Surg	2006	44(3)	545-53
	17275246	eng	Delis KT, Gloviczki P, Wennberg PW, Rooke TW, Driscoll	Hemodynamic impairment, venous segmental disease, and clinical severity scoring in limbs with Klippel-Trenaunay syndrome.	J Vasc Surg	2007	45(3)	561-7
	21620312	eng	Dispenza	Severe pain related to Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: a case study.	Pain Manag Nurs	2011	12(2)	112-4

研究デザイン	P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているIとその形式	O: 記載されているOとその形式	O: 記載されているOとその形式
Journal Article	252KTS患者		骨端軟骨閉鎖術41例、amputation記載なし、debulking11例	
Case Reports; Journal Article	caseは一例	compressionのみ		
Journal Article; Review				
Journal Article; Review	レビュー			
Journal Article	KTS患者40名、手術13名、保存加療27名	minor amputation、静脈瘤切除、stripping、腫瘍切除、骨端軟骨閉鎖術		strippingは1/3例で症状の悪化があったが、ほかの手術は良い結果が得られた。
Journal Article; Review				
Case Reports; Journal Article	KTWS患者一例	健側脛骨の骨延長、Taylor spatial frame		脚長差の改善、側彎の改善(Cobb角)股関節のレントゲン所見の改善(関節裂隙狭小化の改善)、hip joint angleの改善
	KTS 768名	手術(膝窩静脈や大腿静脈をcompressionしているリンパ管や血管奇形の切除)		edemaの評価でよくなったと、リンパ管造影であったり静脈造影(深部静脈の拡張、流れるようになった)での流れの変化を確認。下肢脚長差に関しては記載なし。
Journal Article, retrospective	KTS患者21名	切断、関節離断(整形)脂肪吸引(形成)		transverse amputationはray resectionに比較して創傷治癒のtroubleが多い。
Case Reports; Letter	1例、CLOVES症候群患者			
Comparative Study; Journal Article	KTS患者82名、のべ136の麻酔症例			
Journal Article	KTS患者3例	検査: venographyとcolor duplex image、治療: 血管内のRFS		bulgeの消失、疼痛、浮腫の改善。合併症: 熱傷、後脛骨静脈血栓症
Journal Article; Review				
Journal Article	KTS患者7名、平均年齢26歳、	ポリドカ2-4%で硬化療法。治療回数、平均14,5回。CEAP(clinical class、etiology、anatomic distribution、pathophysiology)を指標に評価。		varicesの縮小化と皮膚病変の色調の減退をすべての症例。Cosmetic result(患者主観)も良かった。と。
Journal Article; Review	252名以上のKTS患者			
Journal Article				
Case Reports; Journal Article	1例、KTS患者	経過観察		
Journal Article	361名のcongenital vascular malformation (CVM) 患者			extent of CVMがwhole legのcaseではlowerまたはupper legのみの群に比較し有意に脚長差(overgrowth)に差が出る。
	15名のKTS患者(17肢)	venous reflex、Reflex pattern、CEAP、VCSS,VSDS	健側との比較	CEAP,VCSS,VSDSに有意差有

文献 No.	文献情報							
	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages
	18514887	eng	Leal J, Davies AP, Selmi TA, Neyret	Knee Arthroplasty in Klippel-Trenaunay syndrome: a case presentation with 5 years follow-up.	J Arthroplasty	2008	23(4)	623-6
	17175065	eng	Bastarrika G, Redondo P, Sierra A, Cano D, Martinez-Cuesta A, Lopez-Gutierrez JC, Cabrera	New techniques for the evaluation and therapeutic planning of patients with Klippel-Trenaunay syndrome.	J Am Acad Dermatol	2007	56(2)	242-9
	14587998	eng	Sella EJ, Ortega	Charcot osteoarthropathy in a case of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome.	Foot Ankle Int	2003	24(10)	801-4
	9306589	eng	al-Salman	Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complications, and management.	Surg Today	1997	27(8)	735-40
	1846865	eng	Sooriakumaran S, Landham	The Klippel-Trenaunay syndrome.	J Bone Joint Surg Br	1991	73(1)	169-70
	22000870	eng	Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta	Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis.	J Am Acad Dermatol	2011	65(5)	893-906; quiz 907-8
	21183311	eng	Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Carbonatto P, Molinaro V, Suita R, Nessi	Parkes-Weber syndrome and giant superficial femoral artery aneurysm. Treatment by endovascular therapy and follow-up of 8 years.	Ann Vasc Surg	2011	25(3)	384.e9-384.e15
	3039103	eng	Stringel G, Dastous	Klippel-Trenaunay syndrome and other cases of lower limb hypertrophy: pediatric surgical implications.	J Pediatr Surg	1987	22(7)	645-50
	2983819	eng	Baskerville PA, Ackroyd JS, Lea Thomas M, Browse	The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management.	Br J Surg	1985	72(3)	232-6
	2827321	eng	Moor JT, Warren FH, Arensman	Klippel-Trenaunay syndrome: rarely a surgical disease.	South Med J	1988	81(1)	83-5
	7542989	eng	Samuel M, Spitz	Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complications and management in children.	Br J Surg	1995	82(6)	757-61
	8305978	eng	Mattassi	Differential diagnosis in congenital vascular-bone syndromes.	Semin Vasc Surg	1993	6(4)	233-44

研究デザイン	P: サンプル数、セッティング、Pの特徴	I: 記載されているIとその形式	C: 記載されているCとその形式	O: 記載されているOとその形式
case report	33歳、男性、KTS患者、重度の変形性膝関節症	posteostabilized、cemented TKA		ROMの改善、歩行時の疼痛の改善、
prospective study	KTS患者、16名	MDCTと3DMRでの静脈評価		一例で患肢のdeep veinの無形成あり、一例でSFVの無形成と閉塞、6例でSFVの低形成を認めた。一例でSFVが重複していた。一例で膝窩静脈が瘤状に拡張、6例で低形成を認めた。
case report	KTW患者、58歳男性、Chrcot osteoarthropathy	BK?		
review	KTS患者、18名			
case report	KTS患者、4名、	amputation		
Journal Article; Review	レビュー			
Case Reports; Journal Article	PWで動脈瘤ともなう症例			
Journal Article				
Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't				
Case Reports; Journal Article				
Journal Article				
Journal Article				

CQ9 Common lymphatic malformation(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。

推奨文

鑑別は必ずしも可能ではない。

解説

リンパ管奇形 lymphatic malformation の多くは先天性にみられ、リンパ管系の発生異常に伴う組織奇形と考えられている。これらには Common lymphatic malformation(LM), generalized lymphatic anomaly(GLA), Lymphatic malformation in Gorham-Stout disease(GSD)が含まれる。また、リンパ管の拡張と紡錘形細胞の増殖病変を伴い、腫瘍性であるか組織奇形であるかの異同が論じられている Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)がある。**LMの3例(#18-20)、GSD または GLA または KLA の合計100例(#1-17, 21-22)のいずれも組織学的に一層の内皮細胞によって裏打ちされた拡張した管腔構造よりなる。免疫染色にてリンパ管内皮細胞マーカーである D2-40 が陽性を示す(文献#16-19)。**また、KLA は組織学的にカポジ様血管内皮腫に類似した組織像を呈することから他の病変との鑑別が可能である(文献#15)。しかし、KLA と GLA は必ずしも同じ疾患ではないために、common LM と GLA は鑑別不能である。

概要

- ・ LM: 3 例 (文献#18-20)

- ・ GLA and GSD : 80 例 (#1-14, 16-17, 21-22) (この中に KLA を示唆する症例 3 例 (文献#6, 13, 16)) + KLA : 20 例 (文献#15)

これをまとめると GLA and GSD and KLA : 100 例 (#1-17, 21-22) KLA は 23 例

- ・ D2-40 の記載のある文献 (文献 # 16-19)

- ・ FVⅢの記載 (文献#6, 11, 13)

採用文献の内容

文献 3.

19 例の GLA と 32 例の GSD に病理学的差異はなく、いずれも不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなる。

文献 5. GLA 1 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。

文献 6. GLA 1 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。ただし、管腔構造の間質に spindle cell を指摘している点においては、KLA を示唆する。免疫組織学的には fVⅢ+ CD31+。

文献 7. GLA 1 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。免疫組織学的には VEGFR+, CD31+。

文献 8. GLA か GSD か不明な 5 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。組織毎の採取部位による差はなかった。

文献 9.

GLA 1 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。

文献 1 0.

GLA か GSD か不明な 6 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。

文献 1 1.

GLA か GSD か不明な 4 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。免疫組織学的には fVIII+。

文献 1 3.

GLA 1 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。ただし、内皮細胞増生と内腔に乳頭状に広がる部位を認める点においては、KLA を示唆する。免疫組織学的には fVIII+。

文献 1 4.

GSD 2 例報告の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、リンパ管腫との鑑別不能。

文献 1 5.

KLA 2 0 例の病理組織所見では、不規則に拡張したリンパ管の増生からなり、間質に特徴的な spindle cell を認める事を指摘している。カポジ様血管内皮腫 (KHE) に類似した組織像を呈しており、GLA の新しいサブタイプとして位置づけている。

文献 1 6.

GLA 1 例報告の病理組織所見では、D2-40+の不規則に拡張したリンパ管組織の増生を認める。周囲に CD34-の紡錘形細胞の存在を記載しており、KLA を示唆する。

文献 1 7.

GLA 2 例の病理組織所見では D2-40 陽性の不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなり、鑑別不能。

文献 1 8.

Common LM の 1 例では D2-40 陽性の嚢胞状に拡張したリンパ管組織からなる。

文献 1 9.

Common LM の 1 例では D2-40 陽性の嚢胞状に拡張したリンパ管組織からなる。

文献 2 0.

Common LM の 1 例では嚢胞状に拡張したリンパ管組織からなる。

文献 2 1.

GLA 1 例の病理組織所見では不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなり、鑑別不能。免疫組織学的に同部位は IL-6 陽性であった。

文献 2 2.

GSD 1 例の病理組織所見では不規則に拡張したリンパ管組織の増生からなり、鑑別不能。

CQ 9 リンパ管奇形 2 次スクリーニング

文献 No.	文献情報				
	ID	Language	Authors	Title	Journal
	23371338	eng	Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry	Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly—clinical, radiologic, and histologic differentiation.	Skeletal Radiol
	23165758	eng	Gilmore D, Colson	Recurrent chylous pericardial effusion and left neck mass.	Thorac Cardiovasc Surg
	17493902	eng	Chen YL, Lee CC, Yeh ML, Lee JS, Sung	Generalized lymphangiomatosis presenting as cardiomegaly.	J Formos Med Assoc
	16344679	eng	Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Guler N, Bilgic B, Yilmazbayhan D, Gun	Diffuse thoracic lymphangiomatosis with disseminated intravascular coagulation in a child.	J Pediatr Hematol Oncol
	16007599	eng	Timke C, Krause MF, Oppermann HC, Leuschner I, Claviez	Interferon alpha 2b treatment in an eleven-year-old boy with disseminated lymphangiomatosis.	Pediatr Blood Cancer
	10701634	eng	Wunderbaldinger P, Paya K, Partik B, Turetschek K, Hormann M, Horcher E, Bankier	CT and MR imaging of generalized cystic lymphangiomatosis in pediatric patients.	AJR Am J Roentgenol
	9239929	eng	de Souza LM, Bentlin MR, de Abreu ES, Bacchi	Systemic congenital lymphangiomatosis.	Sao Paulo Med J
	7832272	eng	Gomez CS, Calonje E, Ferrar DW, Browse NL, Fletcher	Lymphangiomatosis of the limbs. Clinicopathologic analysis of a series with a good prognosis.	Am J Surg Pathol
	1437350	eng	Shah AR, Dinwiddie R, Woolf D, Ramani R, Higgins JN, Matthew	Generalized lymphangiomatosis and chylothorax in the pediatric age group.	Pediatr Pulmonol
	1290204	eng	Younathan CM, Kaude	Renal peripelvic lymphatic cysts (lymphangiomas) associated with generalized lymphangiomatosis.	Urol Radiol
	1885170	eng	Schmid C, Beham A, Uranus S, Melzer G, Aubock L, Seewann HL, Klimpfinger	Non-systemic diffuse lymphangiomatosis of spleen and liver.	Histopathology
	7209582	eng	Ellis GL, Brannon	Intraosseous lymphangiomas of the mandible.	Skeletal Radiol
	24252784	eng	Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, Fishman SJ, Alomari AI, Chaudry G, Mulliken JB, Trenor CC 3	Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly.	J Pediatr
	2014110457	日本語	森田 圭一, 福本 弘二, 光永 真貴, 矢本 真也, 納所 洋, 三宅 啓, 金城 昌克, 漆原 直人	呼吸困難および出血症状を来した治療に難渋した胸部リンパ管腫症の1例	日本小児血液・がん学会雑誌
	2014083027	日本語	芳賀 大樹, 問田 千晶, 六車 崇, 藤野 明浩	集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例	日本小児科学会雑誌
	2011305974	日本語	内山 昌則, 村田 大樹, 木原 好則, 奥泉 譲, 酒井 剛, 平野 正明	巨大後腹膜リンパ管腫の女児の手術例	小児外科
	2007224717	英語	Nakajima Jun, Goto Akiteru, Takamoto Shinichi, Murakawa Tomohiro, Fukami Takeshi, Kusakabe Masashi	Invasive Lymphangioma of the Lung Manifesting as a Large Pulmonary Mass with Hemoptysis: Report of a Case(血痰を伴う大きな肺腫瘍として発症した肺原発浸潤性リンパ管腫 症例報告)	Surgery Today
	2006290303	日本語	折田 左枝子, 岡野 光博, 折田 頼尚, 菅田 祐土, 野宮 重信, 福島 邦博, 西崎 和則	嚙歯が原因で巨舌症を呈したと考えられた小児舌リンパ管腫の1例	耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	2006149902	英語	Ise Mikiko, Takenouchi Toshinao, Sakai Chikara	Splenic Lymphangiomatosis with Inflammatory Signs and Elevated Serum Interleukin-6: A Case Report(炎症症状を伴う脾臓のリンパ管腫症および上昇した血清インターロイキン-6 1症例報告)	Journal of Clinical and Experimental Hematopathology
	1998073540	日本語	天野 壽男, 山中 三知夫, 塩出 速雄, 他	Massive osteolysis(リンパ管腫症)	整形外科

Year	Volume	Pages	研究デザイン	P: サンプル数、 セッティング、Pの 特徴	I: 記載されてい るIとその形式	C: 記載さ れているC とその形式	O: 記載されているOとその形式	
2013	42(7)	917-24	Cohort	51例(19例GSD, 32例GLA)	32例GLA	病理学的 差異はある か	GLAとGSDに病理学的差異はない	鑑別不能
2012	60 Suppl 2	e25-7	Case Reports	GLA1例	病理記述無し			
2007	106(3 Suppl)	S10-4	Case Reports	GLA1例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織	鑑別不能
2005	27(12)	685-7	Case Reports	GLA1例	FV3r, CD31		管腔構造の間質にspindle cellを指摘、不規則に拡張したリンパ管の増生、FV3r+, CD31+	GLAにおいて KLAを示唆する 所見
2007	48(1)	108-11	Case Reports	GLA1例	VEGFR-3染色		VEGFR+, CD31+, のリンパ管内皮	鑑別不能
2000	174(3)	827-32	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	GLAorGSDか不明	GLAのCT,MRI と組織像の比較		リンパ管の拡張よりなる組織で採取部位による差はない	鑑別不能
1996	114(5)	1278-81	Case Reports	GLA1例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能
1995	19(2)	125-33	Case Reports	GLAorGSDか不明な 6例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能
1992	14(2)	126-30	Case Reports	GLAorGSDか不明な 4例	病理学的評価, VIII		vIII +、不規則に拡張したリンパ管	鑑別不能
1992	14(3)	161-4	Case Reports	GLA1例	病理記述無し			
1991	18(5)	478-80	Case Reports	GLA1例	病理学的評価		vIII r+, 内皮細胞増生と内腔に乳頭状に広がる部位を認める	鑑別不能 (KLA を示唆?)
1980	5(4)	253-6	Case Reports	GSD 2例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能
2014	164(2)	383-8	Comparative Study	KLA 20例				
2013	50(4)	644-649	Case Reports	GLA1例	病理学的評価, D2-40, CD34		不規則に拡張したリンパ管組織の増生、D2-40+, 周囲にCD34-の紡錘形細胞増生	鑑別不能 (KLA を示唆?)
2013	117(9)	1483- 1488	Case Reports	GLA2例	病理学的評価, D2-40		D2-40陽性の不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能
2011	43(6)	681-686	Case Reports	common LM1例	病理学的評価, D2-40		D2-40陽性の嚢胞状に拡張したリンパ管組織	鑑別不能
2007	37(5)	418-422	Case Reports	LM 1例	病理学的評価, D2-40		D2-40陽性の嚢胞状に拡張したリンパ管組織	鑑別不能
2006	78(10)	773-776	Case Reports	LM 1例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能
2004	44(2)	77-80	Case Reports	GLA 1例	病理学的評価, IL-6染色		不規則に拡張したリンパ管組織の増生、IL-6陽性	鑑別不能
1997	48(12)	1621- 1625	Case Reports	GSD 1例	病理学的評価		不規則に拡張したリンパ管組織の増生	鑑別不能

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

CQ10：乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色は有用であるか。

推奨案：

血管奇形・血管腫は組織学的に血管様の腔が多数認められる像をとり、HE 染色のみで診断確定することは困難である。過去に診断された乳児血管腫病変を再度見直したところ、その 18% は HE 染色のみでは診断困難で、免疫染色を用いて診断確定することができた。免疫染色において、乳児血管腫に特徴的なマーカーは Glucose transporter 1 (GLUT-1) であり、報告文献を総括したところ、感度 98.2%、特異度 99.0% であった。乳児血管腫は発生部位を問わず、皮膚、肝臓、声門下、眼窩いずれにおいても GLUT-1 陽性であった。また乳児血管腫は proliferating phase、involuting phase、involuting phase の 3 期に分けられるが、いずれの時期でも GLUT-1 陽性であった。これに対し、先天性血管腫、房状血管腫、血管奇形、肉芽組織における血管内皮細胞はいずれも GLUT-1 陰性であった。以上より、乳児血管腫の診断に免疫染色は有用である。

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	判定	説明
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)	☒ はい ☐ いいえ	過去の文献をあわせると、Infantile hemangioma (IH) 281 例、それ以外の血管病変 296 例を比較して、IH では 276 例 (98.2%) で GLUT-1 陽性、それ以外の病変では 293 例 (99.0%) で陰性であった。

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）

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)	☒ はい ☐ いいえ	診断上の染色であり、侵襲性はない。また染色を施行しないことにより治療方針が異なることになる不利益を考慮しても、本染色は有用である。
--	--	---

推奨の強さに考慮すべき要因	判定	説明
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)	☒ はい ☐ いいえ	患者への新たな侵襲性はなく、価値観に影響は与えないものと考ええる。
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？	☒ はい ☐ いいえ	免疫染色は保険診療であり、治療方針の決定に重要である点を考慮すれば、コストに見合ったものである。

推奨文の解説

乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色が有用であるか検討するために、まず以下のキーワードについて文献検索を行った。

infantile OR juvenile AND hemangioma AND marker AND immunohistochemistry

乳児 OR 小児 AND 血管腫 OR 莓状血管腫 AND 免疫染色 AND 組織

医中誌の検索において、26 件がヒットしたが、いずれも GLUT-1 の解析を行っていないか、行っていたとしても他の血管腫・血管奇形病変と比較して GLUT-1 の有用性を検討したものはなかった。Pubmed 検索においては、182 件がヒットした。この中から、以下の基準で詳細に解析する論文を選択した。

- ① 乳児血管腫、あるいは他の血管腫・血管奇形病変に GLUT-1 免疫染色を施行しているもの。
- ② 一例報告ではなく、後ろ向き疫学研究の範疇にはいるもの。

この基準で選択された研究論文 15 編について詳細に解析した。

このうち 7 編では、乳児血管腫と他の血管腫・血管奇形を同時に GLUT-1 染色し、その陽性／陰性の違いを検討している。7 編で記載された症例を合計すれば、273 例の乳児血管腫病変のうち 268 例で GLUT-1 陽性、247 例の非乳児血管腫病変のうち 244 例で GLUT-1 陰性という結果が得られた。また、一つの論文の中で同時に染色しているわけではないが、臨床的に典型的な乳児血管腫や、乳児血管腫との鑑別が必要となる非乳児血管腫について GLUT-1 染色を行った文献が 4 編あった。4 編合計すると、乳児血管腫病変 8 例すべてで GLUT-1 陽性、乳児血管腫との鑑別が必要となる非乳児血管腫病変 49 例すべてで GLUT-1 陰性であった。以上を合計すると、乳児血管腫病変 281 例のうち 276 例で GLUT-1 陽性、非乳児血管腫病変 296 例のうち 293 例で GLUT-1 陰性であり、乳児血管腫における GLUT-1 陽性の感度は 98.2%、特異度は 99.0%であった。

GLUT-1 染色の有用性は、HE 染色のみで検討した症例の再検討でも確認されている。GLUT-1 染色を用いて症例の再検討を行った論文は 4 編あり、このうち 1 編では、HE 染色のみで診断できなかった症例は 18%あると報告している。

SR レポートのまとめ

乳児血管腫の診断に GLUT-1 免疫染色が有用であるか検討するために、まず以下のキーワードについて文献検索を行った。

infantile OR juvenile AND hemangioma AND marker AND immunohistochemistry

乳児 OR 小児 AND 血管腫 OR 莓状血管腫 AND 免疫染色 AND 組織

医中誌の検索において、26 編がヒットした。この中で、GLUT-1 に関して言及しているものは2編あった。文献 ID 200529248 は症例報告で、GLUT-1 染色は問題となっている症例が乳児血管腫であることを述べるために用いられている。文献 ID 2008271239 は、乳児血管腫30例において、時期別にリンパ管密度を検討したもので、GLUT-1 染色は対象症例が乳児血管腫である証明に用いられている。残りの24編では、GLUT-1 に関する記述はなかった。医中誌の検索における26編は、いずれも GLUT-1 の解析を行っていないか、行っていたとしても他の血管腫・血管奇形病変と比較して GLUT-1 の有用性を検討したものはなかった。

Pubmed 検索においては、182件がヒットした。この中から、以下の基準で詳細に解析する論文を選択した。

- ① 乳児血管腫、あるいは他の血管腫・血管奇形病変に GLUT-1 免疫染色を施行しているもの。
- ② 一例報告ではなく、後ろ向き疫学研究の範疇にはいるもの。

この基準で選択された研究論文15編について詳細に解析した。残りの167編は、症例報告、細胞などを用いた実験的な内容のもの、GLUT-1 染色を施行していないものであった。

解析した15編のうち7編では、乳児血管腫と他の血管腫・血管奇形を同時に GLUT-1 染色し、その陽性／陰性の違いを検討している。7編で記載された症例を合計すれば、273例の乳児血管腫病変のうち268例で GLUT-1 陽性、247例の非乳児血管腫病変のうち244例で GLUT-1 陰性という結果が得られた。また、一つの論文の中で同時に染色しているわけではないが、臨床的に典型的な乳児血管腫や、乳児血管腫との鑑別が必要となる非乳児血管腫について