

### 5. この病気は遺伝するのですか？

家族内発生の報告はありますが、非常にまれなケースです。

### 6. この病気ではどのような症状がおきますか？

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の症状として、地図状のポートワインステイン（赤アザ）、拡張した蛇行静脈、リンパ管機能不全による腫脹があります。さらに上肢下肢の大きさやプロポーションに左右差が生じる片側肥大という症状を呈します。生まれつき手足の指に形態異常を合併することもあります。これらの症状は加齢・成長に伴って増悪することが知られています。脚長差が高度になると歩行に支障をきたしたり、姿勢が悪くなったりします。また患肢に強い疼痛が生じることもまれではありません。四肢の小さな傷から細菌感染を引き起こし、四肢全体が腫れることがあります。血栓の形成と融解が繰り返しおこるため四肢の循環状態がそのたびに変わり、不定期に症状の増悪・寛解を繰り返すことがあります。

本症候群の脈管奇形は、病状が進行した場合に血液の凝固機能や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致命的な病態に至ることもあります。

### 7. この病気にはどのような治療方法がありますか？

病的過成長に対する根治的治療法は無く、脚長差に対して下肢補高装具や外科的矯正手術（骨端線成長抑制術、骨延長術）が行われます。プロポーションの修正には病変切除などの減量手術などが行なわれます。血液凝固能異常や貧血に対しては内服治療が行われます。

脈管奇形に対してはその構成脈管により治療方法が異なります。弾性ストッキングによる圧迫療法、切除手術、硬化療法、塞栓術などが用いられています。これらの治療によって本邦では脈管奇形の病状が高率に改善・維持されていることが疫学調査でわかりました。しかし本症候群の巨大脈管奇形病変（一肢のまたはそれ以上の全体に及ぶ）は生涯にわたる継続的管理を必要とします。

### 8. この病気はどのような経過をたどるのですか？

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って少しずつ増悪します。病状が進行すると疼痛、皮膚潰瘍、出血、リンパ漏、感染などを合併します。混合型脈管奇形に含まれる構成成分（毛細血管奇形、静脈奇形、動脈奇形、動静脈奇形、動静脈瘻、リンパ管奇形）によって罹患する病状が異なりますので、生活の質に影響を与えるような重大な病状はそれぞれの症例によって異なります。

### 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか？

脈管奇形全般において、①体重増加に伴って身体全体の血液量が増えたとき、②患部の血液の流れがうっ滞したとき、③感染を合併したため急に病変が大きくなったりしたときに、病状が悪化することがあります。

暴飲暴食を避け体重をコントロールする・性交時避妊を心掛け意図しない妊娠を避ける・適度に水分を摂取し脱水状態を避ける・弾性ストッキングを装着する・長時間足を動かさず同じ姿勢を維持することを避ける（長時間座るときは適度に足を動かす）・快便をこころがけ長時間トイレでいきむことは避ける・患部の清潔を保つ・患部皮膚の保湿を心掛けるなどが挙げられます。病態と生活様式を考慮して担当医とよく相談することをおすすめします。

#### 10. この病気に関する資料・関連リンク

##### 【関連資料】

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013

[http://www.dicomcast.com/va/\\_userdata/vascular%20anomalies%20practice%20guide%202013.pdf](http://www.dicomcast.com/va/_userdata/vascular%20anomalies%20practice%20guide%202013.pdf)

日本血管腫血管奇形学会

<http://plaza.umin.ac.jp/~jssva/>

##### 【関連リンク】

医師用

## 1) 概要

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。血管奇形もリンパ管奇形もこの脈管奇形に含まれる。

脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は後者にあたる。

### a. 定義

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行または集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。正常な動脈、静脈、末梢血管、リンパ管は胎生期の未分化な毛細血管叢 (retiform plexus) から分化、吸収されて完成する。血管奇形はこの血管形成期 (胎生 4~10 週) の異常によって生じると考えられており、病変内に複数の脈管成分を有す症例の成因理解の根拠となっている (関連資料 1)。

血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) が提唱する ISSVA 分類 (関連資料 2) では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形 (瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形 (混合型血管奇形) はこれらの組み合わせである。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形 (静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形) を主とするものをクリッペル・トレノネー症候群、高流速病変 (動静脈奇形) を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難なことがあり、本対象疾病としては「四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患の総称」をクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

世界保健機構 (WHO) の指定する ICD-10 「疾病及び関連保健問題国際統計分類」 (関連資

料3)でも先天奇形、変形及び染色体異常の一病態としてこの用語が使用されている。死因や疾病の統計などに関する情報の国際的な比較や、医療機関における診療記録の管理・保健行政の面でこれらの病態をひとつの疾患概念として扱う意義は高い。

参考 (関連資料4)。

#### クリッペル・トレノネー症候群

1900年にフランス人 Maurice Klippel と Paul Trénaunay が naevus vasculosus osteohypertrophicus として報告した。体幹や四肢に発症し特に下肢に好発する。生下時から存在する血管と(または)リンパ管の形成異常を伴い、患肢の過剰発育や凸凹した軟部組織の肥大に至ることが多い。血流の遅い血行動態の脈管奇形(地図状のポートワインステイン・拡張した蛇行静脈・リンパ管機能不全)と骨軟部組織の肥大を特徴とし、これらの症状から診断される。プロテウス症候群を合併することがある。Wilms 腫瘍のスクリーニングをする必要はない(関連資料5)。

#### パークスウェーバー症候群

1907年にドイツ系イギリス人 Frederick Parkes Weber が Klippel と Trénaunay の説明する疾患と似ているが同一とは言えない疾患について報告した。

クリッペル・トレノネー症候群に似た病態(地図状のポートワインステイン・拡張した蛇行静脈・リンパ管機能不全・骨軟部組織の肥大)にびまん性の動静脈奇形または動静脈瘻といった血流の早い血行病態を伴った場合はパークスウェーバー症候群と定義し、クリッペル・トレノネー症候群と区別する。血中の酸素分圧が高いため生じる 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。患肢に整容的な均衡のとれた過剰発育(凸凹していない過成長)をきたしやすい。高流量型であるため、進行例では高心拍出性心不全を呈することがある。RAS1 遺伝子変異が指摘されており、RAS1 遺伝子変異は、パークスウェーバー症候群の発端者16人のうち13人(81%)に同定された(関連資料6)。

なお血管腫および脈管奇形疾患において世界的なオーソリティである ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) の分類(2014年版)では上記二病態は Vascular malformations associated with other anomalies の中に分類されており、以下のように定義されている。(関連資料2)

Klippel-Trenaunay syndrome:	CM + VM +/- LM + limb overgrowth
Parkes Weber syndrome:	CM + AVF + limb overgrowth

注釈) CM: capillary malformation, VM: venous malformation, LM: lymphatic malformation, AVF: arteriovenous fistulas

## b. 疫学

有病率を正確に記述した報告はない。平成 25 年度に厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班 患者実態調査および治療法の研究」による全国の医療施設を対象とした全国実態調査が行われ、198 人の患者登録があった。その結果、日本でのクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の患者は約 3 0 0 0 人と推測される。

## c. 病因・病態

【遺伝的背景】パークスウェーバー症候群では *RASA1* 遺伝子変異が指摘されており、*RASA1* 遺伝子変異は、パークスウェーバー症候群の発端者 16 人のうち 13 人 (81%) に同定された。しかしパークスウェーバー症候群は複数の病因に係る疾患であると現在考えられている。クリッペル・トレノネー症候群ではまだ共通の遺伝子異常は指摘されていない (関連資料 6)。

【病因・病態】脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変だと考えられている (関連資料 1)。初期には無症状のこともあり、症状を呈する半分以上は 5 歳未満で発症する。一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。病的過成長の原因は不明で、骨軟部組織の内在的 (先天的) 要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのか不明である。

## d. 症状

四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指 (趾) 症や巨指 (趾) 症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁にきたす。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下 (Chronic localized intravascular coagulopathy with elevated D-dimer, +/- hypofibrinogenemia, and +/- moderate thrombocytopenia (may progress to DIC after trauma or operation)) (関連資料 2) をきたし、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致命的な病態に至りやすい。

## e. 治療

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術（骨端線成長抑制術、骨延長術）が行なわれるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法、塞栓術、レーザー照射などが用いられる。これらの治療によって本邦では脈管奇形の病状が高率に改善・維持されていることが疫学調査で判明した。しかし本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

## f. ケア

脈管奇形の症状が悪化する起因に、幼児の歩行開始、肥満、第2次性徴、妊娠、脱水などが知られている。下肢のうっ血、循環血液量の増加、ホルモンのバランス、などが影響していると考えられる。授業中に患児が足を小刻みに動かす癖があると保護者から相談を受けることがあるが、これは患児が自然と身に付けた「うっ血による疼痛」を避ける予防方法である。適切な血行動態を維持することが肝要であり、運動部に所属するなどして大きな負荷がかかる運動を長期間あえて行う必要はないであろう。また皮膚潰瘍部への感染などにも注意が必要であり、保護者・患者本人に適切な生活指導を行う。

## g. 食事・栄養

栄養バランスの良い食事が望まれる。病状が悪化するリスクがあるため急激な体重増加は避けるべきである。

## h. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が四肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致命的となる。

## 2) 診断

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I) 脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II) 細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する(関連資料4)。

超音波検査、CT、MRI、血管造影、生検は診断および治療方針決定の有用な補助となる。査によって得られる所見は、混合型脈管奇形の血行動態と解剖学的構造を反映した非常に多彩な所見となるため、疾患特異的な所見を抽出することは難しい。

これらの検査をすべて行う必要はなく、診断は主に臨床所見によって行われる。診断を必要とする患者は乳幼児が多い。侵襲が大きく危険を伴う検査は患児の体重増加を待って安全を確保すること、患児の協力が得られるようになってから行うことなども考慮しても良い。

### (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を脈管奇形とする。

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。

### 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) 一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II) 細分類

#### クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するものをクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

### 必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形
2. 混合型脈管奇形の同肢または対側肢の骨軟部組織の片側肥大症
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査（画像または病理）上不明であるものは除外
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外
5. 明らかな後天性病変（一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫）は対象から除外

### 参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常（二次性静脈瘤を含む）、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる
3. 合指（趾）症や巨指（趾）症などの指趾形成異常を合併することがある
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

#### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査（直接穿刺造影あるいは静脈造影）、造影 CT のいずれかで、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

#### 2. 理学的所見

腫瘍状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

#### 3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

### 7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認める。

#### 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を認める。



## 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。嚢胞内部の血流は認めない。

## 3. 嚢胞内容液所見

リンパ（液）として矛盾がない。

## 4. 除外事項

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されること。

## 5. 補助所見

### (a) 理学的所見

- ・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り、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・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。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

### (b) 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。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

### (c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

## 8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼称されている病変である

皮膚表在における毛細血管の先天性の増加と拡張を認め、自然消褪は認めない

<重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_ 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6_ 死亡	

参考；日本脳卒中学会版

②以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える

3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

#### 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

※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。

## 3) 治療、治療指針

患児は発達成長の過程にあるため、患肢の軽度肥大や皮膚色調異常などの軽い病状で止まる場合は侵襲の大きな治療を行う必要はない。学童期以降に QOL を下げる病状が出現してくることが多く、QOL の向上を目的に侵襲を伴う治療を開始する方針が現在コンセンサスを得ている。取りうる治療方法（弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法、塞栓術、レーザー照射など）、治療リスク、治療によって得られる効果、治療をしなかった場合の予後を総合的に判断して治療を選択する。

### 1. 乳児期～幼児期

身体が小さいため地図状のポートワインステインの面積が小さい、皮膚が薄い、歩行開始前では下肢がうっ血しない、照射後に遮光管理がしやすい、などの有利な条件から、ポートワインステインに対して色素レーザー治療を行う。単純型ポートワインステイン（毛細血管奇形単独）症例に比較して治療の効果は低い、繰り返し照射することで色調の改善を得ることができる。

### 2. 幼児期

オーダーメイドの弾性ストッキングの装着を行う。静脈奇形・リンパ管奇形の腫脹を予防する。

### 3. 未就学時期～学童期

患児に疾患について説明し理解を得る。病状出現の予防に努め、患児・保護者に指導を行う。オーダーメイドの弾性ストッキングの装着を促すが、拒否する患児も多い。疼痛の出現に注意を要する。サッカークラブや校内マラソンの参加などは許可する。

#### 4. 学童期以降

病状の改善目的に治療を行う。疼痛管理、下肢長差の計測、左右同じ靴が履けるか、日常生活のケア（スキンケア・食事量の確認・運動制限・弾性ストッキング装着）、通学している学校への連絡、血液凝固能異常（Dダイマー上昇を伴う慢性的な局所の血管内凝固障害、ときに血小板減少を伴う。）の管理、皮膚潰瘍の管理、蜂窩織炎の予防、動脈性出血の管理、などを行う。

疼痛に対しては、鎮痛剤や抗血小板薬の内服、弾性ストッキング装着などから治療を開始する。

疼痛部が限局しており、繰り返し出現する場合は、外科切除・硬化療法・塞栓術を検討する。

下肢長差に対しては下肢補高装具や外科的矯正手術（骨端線成長抑制術、骨延長術）を行う。

軟部組織の肥大については減量術を行う。

皮膚潰瘍に対しては軟膏療法・陰圧閉鎖療法・硬化療法・塞栓術・再建術を行う。

出血にたいしては硬化療法・塞栓術・再建術を行う。

重要臓器への障害にたいしては、各科の専門医師と連携して治療を行う。

## 4) 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) 一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など
3. 単純型の脈管奇形（すなわち構成脈管が単一の脈管奇形）

## 5) 最近のトピックス

とくになし。

## 6) 本疾患の関連資料・リンク

### 【関連資料】

#### 1. 脈管奇形の病因

Mulliken JB: vascular birthmarks. ISBN 0-7216-6601-9

## 2. 脈管奇形の分類、脈管奇形の凝固能異常

ISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)ホームページ  
[https://s3.amazonaws.com/ClubExpressClubFiles/298433/documents/issva\\_classification\\_2014\\_final\\_trial.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIB6I23VLJX7E4J7Q&Expires=1437992396&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3Dissva\\_classification\\_2014\\_final\\_trial.pdf&Signature=iX1IQJ%2BbFKo6sqmt1liw6SD3BD8%3D](https://s3.amazonaws.com/ClubExpressClubFiles/298433/documents/issva_classification_2014_final_trial.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIB6I23VLJX7E4J7Q&Expires=1437992396&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3Dissva_classification_2014_final_trial.pdf&Signature=iX1IQJ%2BbFKo6sqmt1liw6SD3BD8%3D)

## 3. ICD-10

世界保健機構 (WHO) ホームページ

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/Q87.2>

## 4. クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群, クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断

血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013

[http://www.dicomcast.com/va/\\_userdata/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202013.pdf](http://www.dicomcast.com/va/_userdata/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202013.pdf)

## 5. クリッペル・トレノネー症候群

Enjoras 0: Colar atras of vascular tumors and vascular malformations.  
ISBN978-0-521-84851-0

## 6. パークスウェーバー症候群遺伝子異常

Genes Reviews 日本語版 <http://grj.umin.jp/grj/rasa1.htm>

情報提供者

研究班名

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

10. 乳幼児肝巨大血管腫診断基準・重症度分類・

ガイドライン CQ 案

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後 1 歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A~C 項に該当する。

A 生後 1 歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める。)

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

B 症状・徴候 (以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。)

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C 疑診となる症状

1. 高ガラクトース血症
2. 高アンモニア血症
3. 皮膚血管腫

D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く。

上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Cのうち1項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの

凝固異常（PT20 秒以上）

血小板減少（血小板数<10 万/mm<sup>3</sup>）

Steroid 投与に対して PT 活性、血小板数の低下が改善しないもの

- ・ 中等症：放置すれば生命の危険があるもの
  - 下に挙げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
    - 心機能低下
    - 呼吸障害
    - 肝不全徴候
  
- ・ 軽症：上記以外

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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。



## 【乳幼児肝巨大血管腫 ガイドライン クリニカルクエッション案】

### 【診断】

「乳幼児肝巨大血管腫」について：疫学、診断基準など概要の解説

CQ 1. 至急治療を要する重症例をどのように診断するか

### 【治療】

CQ 2. 急性期の呼吸循環障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（呼吸循環障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例。非手術例

O：呼吸循環障害の改善

CQ 3. 急性期の血液凝固障害に有効な治療は何か

P：乳幼児肝巨大血管腫（血液凝固障害のある症例）

I/C：ステロイド投与例・非投与例

プロプラノロール投与例・非投与例

抗 DIC 治療施行例・非施行例

抗がん剤投与例・非投与例

IVR 塞栓療法施行例・非施行例

放射線療法施行例・非施行例

外科手術例・非手術例

O：血液凝固障害の改善

### 【長期予後】

CQ 4. 慢性期の肝不全に肝移植は有用か

P：乳幼児肝巨大血管腫で年長児に肝障害を呈した症例

I/C：肝移植施行例・非施行例

O：長期生存の有無

## II 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）  
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

平成27年度 分担研究報告書

重症度に着目した軟部・皮膚脈管奇形全国疫学調査結果の統計学的分析  
に関する研究

研究分担者 力久直昭  
所属研究機関 千葉労災病院形成外科 部長

研究要旨

【目的】

血管腫・血管奇形疾患群には、長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう病態が含まれている。重症度の病態がこの疾患群内で占める割合、その病状・治療成績などの現況を明らかにする。

【方法】

平成25年に85施設（主に形成外科・放射線科）に依頼した全国疫学調査で得られた3681症例に対して、当研究班が提案する「軟部・皮膚脈管奇形重症度分類」（平成26年度総括・分担研究報告書49頁～54頁参照）に基づいて重症度付けを行い、重症度ごとに各調査項目について独立性を検定（有意水準1%）した

【結果】

全国疫学調査に重症度付けを行い分析した結果、重症度1度（最軽症）は全体の63%、重症度2度は19%、重症度3度は12%、重症度4度は5%、重症度5度（最重症）は2%を占めた。疾患名ごとに重症度（重症度4度と重症度5度）を比較すると静脈奇形の重症群は全体の3%、動静脈奇形は7%、リンパ管奇形6%であった。

重症群は有意差をもって以下の特徴を示した。

①若年発症例が多い。②整容的機能的障害を重複して罹患しやすい。③潰瘍・感染・出血が多くなる傾向がある。④病変は大きく深部に及びやすい。⑤動静脈奇形は重症になりやすい。⑥他院での治療歴がある。⑦治療回数が多くなりやすい。⑧悪化することが多くなりやすい。

さらに年齢ごとに重症度について分析を行ったところ、⑨患者年齢が上がるにつれて治療対象患者が減少する。⑩各年齢における軽症例と重症例が占める割合は大きく変化しないことがわかった。

【考察】

今回疫学調査に協力した施設が形成外科・放射線科に偏っており、小児外科・皮膚科の関与が少ないためリンパ管腫・リンパ管腫症の重症例の登録が少なくなっている可能性がある。しかし本分析結果①～⑧は今まで各学会で議論されてきた軟部・皮膚脈管奇形疾患群に関する知見と一致するものであった。

⑨患者年齢が上がるにつれて治療対象患者が減少すること、⑩各年齢における軽症例と重症例が占める割合は大きく変化しないことが新しい知見として示された。この結果からは今まで医療界では通念とされた経年的に重症化する軟部・皮膚脈管奇形の自然経過を読み取ることはできず、むしろ疾患の自然経過に抗う日本医療の成果を示すものと考えられた。

## A. 研究目的

血管腫・血管奇形疾患群には、長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう病態が含まれている。重度の病態がこの疾患群内で占める割合、その病状・治療成績などの現況を明らかにする。

## B. 研究方法

分析対象：平成25年度に当研究班が行った軟部・皮膚脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）の全国疫学調査によって得られた有効登録3681例のデータ。

## データの詳細

日本形成外科学会認定施設および教育関連施設全て（473施設）、日本IVR学会認定施設全て（265施設）の計738施設を調査対象施設とした。2009年1月から2011年12月までに診療が行われた85施設、3,681例の血管腫・血管奇形患者（乳児血管腫や単純性血管腫、中枢神経の疾患を除く）のデータが集積された。各症例について、①患者基本情報、②病変部位情報、③病状情報、④診断情報、⑤治療情報、⑥重症度分類が連結可能匿名化してWeb登録された。

（倫理面への配慮）

本調査は後ろ向きに集計、解析を行った。症例登録データは連結可能匿名化し、患者カルテ番号、氏名、匿名番号の対応表は各施設の担当者が管理する。公開するデータに個人情報に含まれない。Web登録システムはISO27001/ISMS認証（一般財団法人日本情報経済社会推進協会による情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度）を取得している業者に委託した。研究代表者は、各施設から匿名化されたデータを、Web登録システムを介して受け取る。調査終了後、匿名化されたデータは研究班が保持し。対応表は各施設の担当者が保管している。対象となる患者の人権は擁護され、不利益並びに危険性は生じないと考えられる。

分析方法：当研究班が提案する病状の重症度分類（平成26年度総括・分担研究報告書49頁～54頁参照）に基づいて分析した。重症度1度・2度・3度の症例を軽症群、重症度4度・5度の症例を重症度群とし、上記①～⑤の情報について2群間でマン・ホイットニーのU検定を行った（統計解析ソフトウエア、エクセル統計2012 株式会社社会情報サービス）。今回のデータはWeb登録された時点の定点的なデータであるが、この疾患群の経年的な重症度の変化を間接的に捉えるために、年齢と1度～5度の重症度の関係についてまとめた。

## C. 研究結果

全国疫学調査の結果、重症度1度（最軽症）は全体の63%、重症度2度は19%、重症度3度は12%、重症度4度は5%、重症度5度（最重症）は2%を占めた。疾患名ごと

に重症度（重症度4度と重症度5度）を比較すると静脈奇形の重症群は全体の3%、動脈奇形は7%、リンパ管奇形6%であった。

重症群は有意差をもって以下の特徴を示した。

- 若年発症例が多い。
- 整容的機能的障害を重複して罹患しやすい。
- 潰瘍・感染・出血が多くなる傾向がある。
- 病変は大きく深部に及びやすい。
- 動脈奇形は重症になりやすい。
- 他院での治療歴がある。
- 治療回数が多くなりやすい。
- 悪化することが多くなりやすい。

年齢ごとに重症度について分析を行ったところ以下のことが明らかとなった。

- 患者年齢が上がるにつれて治療対象患者が減少する。（図1）
- 各年齢における軽症例と重症例が占める割合は大きく変化しない。（図2）

## D. 考察

今回疫学調査に協力いただいた施設が形成外科・放射線科に偏っており、小児外科・皮膚科の関与が少ないためリンパ管腫・リンパ管奇形症例群の重症群の登録が少なくなっている可能性がある。しかし本分析によって、重症例にみられる特徴は今まで各学会で議論されてきた軟部・皮膚脈管奇形疾患群に関する知見と一致するものであった。

登録時の年齢と重症度の関係を分析したところ、本疾患は経年的に病状が進行するといわれているにもかかわらず、高齢になるにつれて患者数が減少すること、病状が進行した重症例の占める割合は年齢によって変化していないことが本研究で初めて明らかとなった。本来は一症例ずつ経年的に重症度の変化を記録して検証すべきであるが、3000例を超える詳細なビッグデータを活用して軟部・皮膚脈管奇形の経年的重症度変化を分析することを試みた。全国疫学調査の治療転帰の項目では、治癒、改善および不変例が合わせて96%を占めており、この新しい知見を支持する結果であった。

## E. 結論

血管腫・血管奇形疾患群の重度の病状を持つ患者は全体の3%を占め、治療回数が多くなること、病状が悪くなりやすいことが明らかになった。

その一方で、この疾患群全体を分析すると一般に言われてきた経年的に重症化する軟部・皮膚脈管奇形の自然経過を読み取ることができず、治療によって本疾患の重症化が抑制されていることを示唆され、日本医療の成果を示しているものと考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし。