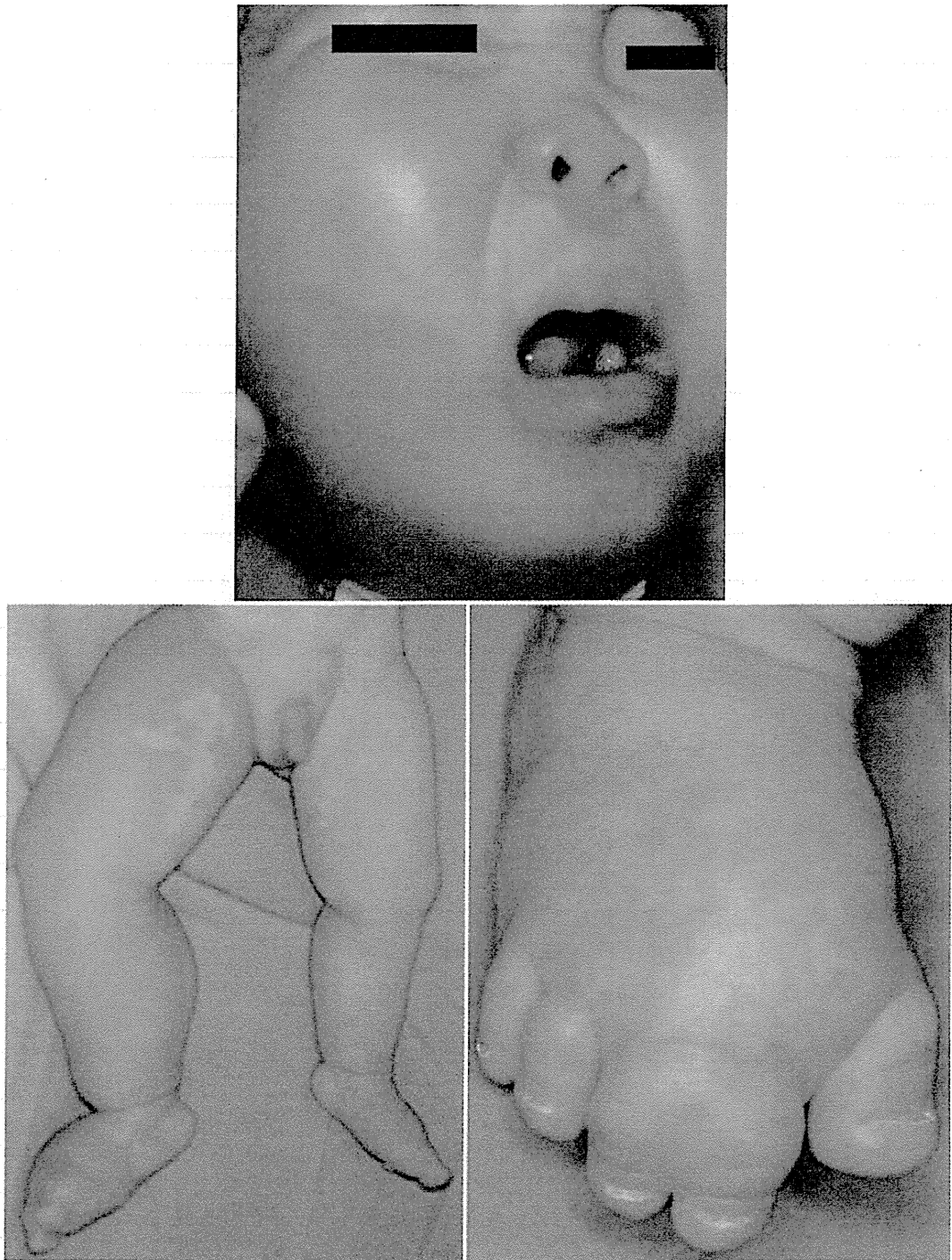


a | b

図7 megalencephaly-capillary malformation (M-CM/MCAP)

a, b: 4カ月, 男児; 大頭症, 長頭症, 人中と右頬の patchy CM, 前額中央・眉間・両上眼瞼の reticulated CM, 両下肢の patchy and reticulated CM, 体幹左側の reticulated and confluent CM がみられる。



c
d | e

図7 つづき

c~e: 2歳10カ月時; megalencephaly (+4.8SD), 右側下肢の overgrowth は高度である. patchy CM ならびに reticulated and confluent CM が広範にみられる. 右第2, 3趾の合趾症と, 第1, 2趾間の離解もみられる. 背部には mosaic 的な, 部分的ではあるが高度な線維脂肪過形成がみられた. また水頭症 (脳室腹腔シャント), 症候性てんかん (抗てんかん薬), 上下肢の低緊張状態, 関節可動域の亢進, 精神発達遅滞, 嚥下機能低下・喉頭軟化症 (気管カニューレ), 網膜周辺部の無血管帯, などを生じた.

皮膚科医の心得

- 臨床をみる眼が、M-CMTC という診断名を M-CM/MCAP に変えた、という事実にまず驚く。
- 接合後モザイク多型に基づく、複雑な表現型と遺伝的異質性を有する疾患群の患者さん達が、じつは自分の診療室を訪れている。

疾患概念

先天性血管拡張性大理石様皮斑(cutis marmorata telangiectatica congenita, 以下CMTC)は、特徴的な血管性母斑—すなわち出生時、もしくは出生後早期に現れる、持続性の血管拡張に起因した網目状の大理石紋様をかたちづくる紫紅色斑—をbirth markとしてもち、かつさまざまな奇形を合併することで知られる母斑症である。性差はなく、人種による発生頻度の差もない。新生児の6~7%にみられるphysiologic cutis marmorata (本態はcutaneous vasomotor instabilityである)とはまったく異なる。CMTCは3000人の出生に1人程度存在すると仮定されている。病変の主体は真皮全層、ときに皮下脂肪織に及ぶ非特異的な毛細血管の増生と拡張である(そのため新ISSVA分類ではsimple capillary malformation/syndromic typeに属する)が、しばしば組織学的にthin-walled venous channelがreticular dermisに観察される。Adams-

Oliver症候群での合併はよく知られるが、Adams-Oliver症候群と本症が、同一遺伝子を原因遺伝子とする近縁疾患であるとする遺伝的バックグラウンドを証明したものはない。また大頭症を伴うサブタイプで、特に心奇形、不整脈の発症が高率のため、CMTCのなかのハイリスク群とされた“macrocephaly-CMTC syndrome”は大変有名であったが、近年この用語はmisnomer (誤称)の可能性があるとされ、病名は、より妥当とされる“macrocephaly/megalencephaly-capillary malformation (以下M-CM/MCAP)”へと変更された(この件は後述する)。

臨床

皮疹の特徴は次の8点に集約できる¹⁾。①多くは生来性である。ただし生後1週間を超えてからreticulate pattern, blue-violet networkを呈するようになるものが多い。②四肢に多く、片側発症例が多い。ただし体幹に広範に生じたり、両

側性(非対称であることが多い)、また交差性に発症するものがあるなど、バリエーションに富む。Devillersらによる皮疹の分布・拡がりのpatternのシェーマを示す(図1)²⁾。皮疹がきわめて小範囲に限局するものもある。ときに粘膜にも発症する。③persistent cutis marmorataが、bluish erythematous network, reticular/livedoid patternで認められる。④telangiectasiaをかなりの頻度で伴う。⑤30%の症例で、phlebectasiaを伴う。⑥ときにfocalなatrophyがみられ、linearまたはpatchyな陥凹(図2-a, b)、溪谷状の高度な陥凹をきたす。どの部位にも生じるが、四肢の関節上、または関節近傍で多い。徐々に目立たなくなるのが通常であるが、これは軽度になっても残存する。⑦ulcerをときに生じる。長期間存在する症例が多いが、出生時にみられるものもあるし、生後早期に生じるものもある。しばしば鱗屑・痂皮をのせ、ときにはverrucousもしくはhyperkeratotic lesionを混在

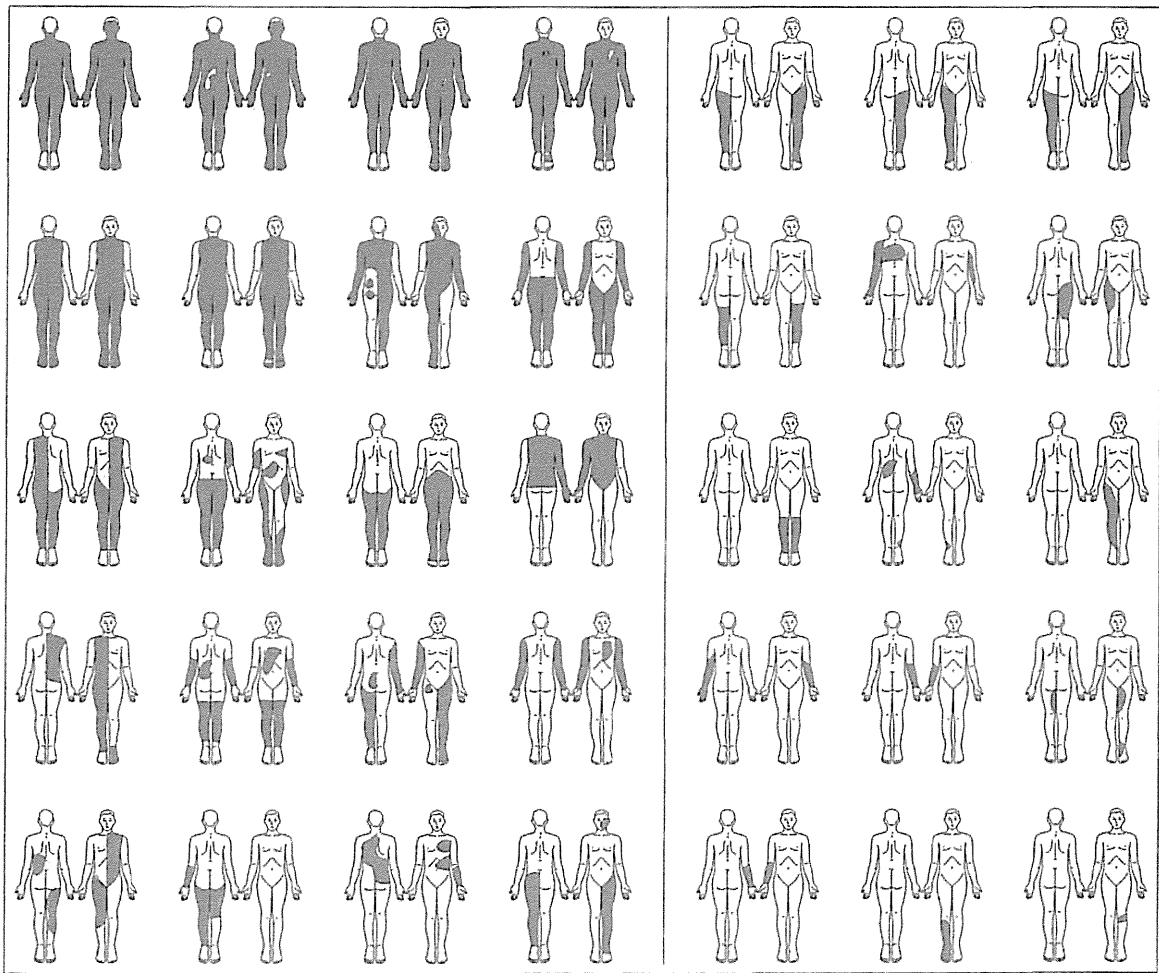


図1 DevillersらによるCMTC35症例での皮疹の分布と範囲 (文献2)より引用)

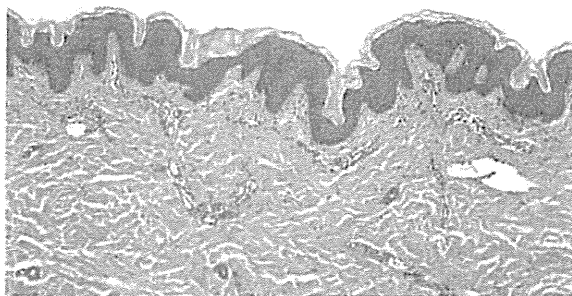


図3 つづき

c: 組織学的に真皮全層, 一部皮下組織に及ぶ毛細血管の増生と拡張をみる。(本症例は日本大学生体構造医学分野 原 弘之先生のご厚意による)

する, ⑧ 基本的病態である網目状の大理石紋様にも消退傾向があり, 生後1~2年でかなりの

改善傾向がみられる。ただし跡形もなく消えることはやはりむしろ少ない。80%の症例が, た

とえ軽微であっても reticulate blue-red lesion が, ときに atrophy, telangiectasia, phlebectasia を伴って残存する (図3-a~c, 図4-a, b).

CMTCでは, skin atrophy のある部分で, 結合組織, 皮下脂肪組織, 筋肉の低形成を伴うことがある。四肢 (特に下肢で多い) でこのようなことが起きると, 患肢が細くなり, pseudo-“athletic” appearance を呈するようになる (図5)。この hypotrophy は, 経年的に目立

たなくなる。顔面の病変で起きると、罹患側の萎縮が目立つようになる。また CMTC では Klippel-Trenaunay 症候群あるいは Sturge-Weber 症候群との合併、また両者との合併も少なくない。CMTC を基盤とした色素血管母斑症（従来の PPV V型）もしばしばみられ、これは phakomatosis cesio-marmorata とよばれる³⁾ (図 6-a, b)。

CMTC では 50% 以上に developmental defects がみられ、複雑な dysmorphogenic syndrome を形成する。widespread type のほうが localized type より高率に、奇形・形成異常を合併する。皮膚(種々の脈管形成異常、先天性皮膚欠損症、扁平母斑など)、筋・骨格系(四肢の hemiatrophy, 合指(趾)症、側彎症など)、心・血管系(心房中隔欠損、動脈管開存、重複大動脈弓など)、中枢神経系(大頭症、脳血管異常、脊椎披裂、精神発達遅滞など)、眼(緑内障など)、口腔(小下顎症、口蓋裂、dental dystrophy など)、消化器系(鎖肛、肝腫大など)、内分泌(先天性甲状腺機能低下症など)、泌尿生殖器(rec-tovaginal and/or urethro-vaginal fistlas, absent clitoris, 尿道下裂など)にみられる、これらの形成異常のほか、

さらに多くの器官・臓器に生じた anomaly・heterotopia の報告がある。

CMTC 患者の予後は合併奇形の重症度による。合併奇形に対する慎重な対策と妥当な対応が十分になされることが重要である。合併症が軽く皮疹が主体であるなら、患者の生命予後、ならびに Q.O.L. は良好である。

M-CM/MCAP をめぐる問題

CMTC の責任遺伝子は未知であるが、以前 CMTC のなかで大頭症を合併し、高い頻度で心疾患・不整脈を惹起するため high-risk subtype とされてきた macrocephaly-CMTC syndrome (M-CMTC) に関し、①これが misnomer であるという理由で(診断名が) M-CM/MCAP と変更され、さらに、②この M-CM/MCAP に対する原因遺伝子が同定される、という大きな進歩があった。M-CMTC を M-CM/MCAP にしなければならなかったのは 2 つのグループからで、Mulliken のグループは、従来 M-CMTC とよばれてきたものに認められる血管病変は、生理的な cutis marmorata でも CMTC でもなく、capillary malformation (CM) が patchy もしくは reticular stain のかたちで出現したもの

であり(これらが人中・鼻や四肢・体幹に拡がる)、また ulceration を生じず、しばしば下腿の hemihypertrophy (overgrowth) をきたす点は、CMTC とはまったく異なる(CMTC では、しばしば ulceration を生じ、かつ下腿に変化をきたす際は hypotrophic になる)ことを指摘⁴⁾、Amy S Paller のグループは、従来 M-CMTC とされてきた症例を検討、血管奇形は CMTC でなく、顔面中央の出現を特徴とする reticulated or confluent port-wine stain, および persistent capillary malformation であり、これらが四肢・体幹にも生じることは妥当、と報告したのである⁵⁾。この後、M-CMTC という病名はほとんど使われていない。また自験例の M-CM/MCAP は、明らかに、Mulliken や Amy S Paller が述べた特徴を有していた⁶⁾(図 7-a~e)。M-CM/MCAP は、その後まもなく、ほとんどが接合後突然変異である *PIK3CA* の変異(somatic mutation がモザイクに生じた、(ごく一部で germ-line 変異))であることが、明らかにされた⁷⁾⁸⁾。ほかのいくつかの疾患とともに、本症は中枢神経・四肢・血管の発生において中心的な役割を有する *PI3K-AKT-mTOR* シグナル伝達を亢進させる *PIK3CA*,

PIK3R2, *AKT3* の gain of function 変異 (postzygotic mutation (mosaic), および一部は germ-line mutation) により整理された, 大頭症スペクトラム症候群の一環として理解されてきたが, さらに近年, M-CM/MCAP は, さまざまな heterogeneous segmental overgrowth phenotype, 一例例えば自験例の M-CM/MCAP でもみられた fibroadipose overgrowth (FAO), megalencephaly, limb overgrowth などのほか, macrodactyly, isolated large lymphatic malformation, CLOVES 症候群にみられる諸症状などの phe-

notype 発現を包含しうる, *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) という概念に包括される疾患としても, 理解されるようになった⁹⁾¹⁰⁾.

文献

- 1) 倉持 朗: 皮膚科臨床アセット, 15 巻, 1 版, 古江増隆ほか編, 中山書店, 2013, 298-308 頁
- 2) Devillers AC et al : Arch Dermatol, 135 : 34-38, 1999
- 3) 倉持 朗: 皮膚科臨床アセット, 15 巻, 1 版, 古江増隆ほか編, 中山書店, 2013, 315-324 頁
- 4) Toriello HV, Mulliken JB : Am J Med Genet A, 143A : 3009, 2007
- 5) Wright DR et al : Arch Dermatol, 145 : 287-293, 2009
- 6) 倉持 朗: 皮膚科臨床アセット, 15 巻, 1 版, 古江増隆ほか編, 中山書店, 2013, 309-314 頁
- 7) Rivière JB et al : Nat Genet, 44 : 934-940, 2012
- 8) Mirzaa GM et al : Am J Med Genet C Semin Med Genet, 163 : 122-130, 2013
- 9) Keppler-Noreuil KM et al : Am J Med Genet A, 164A : 1713-1733, 2014
- 10) Keppler-Noreuil KM et al : Am J Med Genet A, 167A : 287-295, 2015

* Akira KURAMOCHI, 埼玉医科大学 皮膚科
別刷請求先 倉持 朗: 埼玉医科大学皮膚科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

Key words : cutis marmorata telangiectatica congenita, megalencephaly(macrocephaly)-capillary malformation (M-CM/MCAP), *PI3K-AKT-mTOR* signaling pathway, somatic activating mutation in *PIK3CA*, PROS

消退期以降の乳児血管腫に対して整容的
目的でプロプラノロール内服治療を行った3例

力久直昭 富永真以 佐藤兼重

消退期以降の乳児血管腫に対して整容的 目的でプロプラノロール内服治療を行った3例[†]

力久直昭* 富永真以* 佐藤兼重**

KEY WORDS ▶ 乳児血管腫 消退期 消失期 プロプラノロール

はじめに

プロプラノロール内服によって乳児血管腫が縮小したことが2008年に報告された¹⁾。その後、国内外で追試が行われ、その有効性と安全性が明らかになった^{2)~4)}。2014年3月に米国で、同年4月にEU圏内でプロプラノロールは「増殖期」の乳児血管腫の内服治療薬として承認された。わが国でも製薬会社主導で治験が進められており、数年後には保険診療となると見込まれている。

その一方で、プロプラノロール内服治療の消退期以降の有効性について検討した報告は少ない。今回、消退期に移行してからも乳児血管腫が大きく残存した3症例に対して、整容的問題の解決を目的にプロプラノロールの内服治療を行った。その有効性について文献的考察とともに報告する。

Ⅰ 症 例

【症例①】2歳9カ月，女児，左頬部頸部の乳児血管腫（腫瘤型）

生後1カ月時に形成外科を初診し、左頬部

から頸部の10×20 cmの範囲に乳児血管腫を認めた。腫瘍は皮膚から咬筋に浸潤しており、喘鳴が聴取されるようになっていた。Life threatening hemangiomaと診断し、プレドニゾロン内服2 mg/kg/日の内服治療を開始した。1カ月の治療で喘鳴は消失したが、治療中止後に腫瘍が再増大したため、喘鳴や外耳道炎の予防を目的としてステロイド内服をさらに1年間継続した。また、皮膚潰瘍も合併したため保存治療を行った。なお、当時はプロプラノロール内服治療を行っていなかった。増殖期を終え消退期に移行したため、経過観察とし、自然消退を待つこととした。

ステロイド内服期間中、体重の増加不良があったが、1年の経過観察中に体重はむしろ平均を上回るようになった。腫瘍の自然消退傾向が少なかったため、保護者の了解のもと2歳9カ月の時点からプロプラノロール内服治療を開始した。内服開始早期より腫瘍の消退する速度が増加し、その縮小していく経過は定期的な外来診察で医師・患者・保護者で共有することができ、満足度の高い治療が行えた。1年4カ月の内服によって腫瘍はほぼ消失し、整容的な改善を得ることができ、切除など外科的な処置を必要としなくなった。内服治療中に喘鳴・下痢・興奮などの副作用と思われる症状はなかった（図1）。

[†]2015年1月6日受領

2015年4月21日掲載決定

*千葉労災病院形成外科

**千葉大学医学部附属病院形成美容外科



(a) 初診時所見

左頬部から頸部にかけて乳児血管腫を認めた。腫瘍は咬筋内にも及んだ。



(b) 1歳9カ月時の所見

約1年間のステロイド内服治療を終え6カ月後、腫瘍が残存した。



(c) 2歳9カ月時の所見（プロプラノロール内服治療直前）

(b)より1年間経過観察を行い、自然消退を待った。腫瘍が残存し整容的な問題が生じていた。



(d) 4歳1カ月時の所見（プロプラノロール内服治療後）

腫瘍はほぼ消退した。患部の皮膚萎縮性瘢痕・皺状瘢痕は残った。

図1 【症例①】2歳9カ月，女児，左頬部頸部の乳児血管腫（腫瘤型）

【症例②】6歳，女児，前額部の乳児血管腫（腫瘤型）

6歳時に形成外科を初診し，右前額部に3×5cmの暗赤色の乳児血管腫を認めた。腫瘍の中央は消退しており，辺縁に軽度隆起し

た軟らかい腫瘍が残存していた。増殖時期の病変によって健常皮膚が伸展されており，連続縫縮術による治療も可能と判断した。

しかし，腫瘍がより縮小してから外科治療を行った方が，眉毛や上眼瞼の変形が最小限



図2 【症例②】6歳，女児，前額部の乳児血管腫（腫瘍型）

- (a) 初診時所見（内服治療前）
右前額部に中央が消退している乳児血管腫を認めた。
- (b) 8歳，内服治療後の所見
残存腫瘍の大きさに変化はなかったが，腫瘍の隆起は消失し平坦となった。
- (c) 10歳，外科切除後の所見
内服治療後に連続縫縮術を行い，腫瘍を切除した。

になると考え、保護者と本人の了解のもと、プロプラノロール内服治療を先行した。

1年4カ月間内服を行い、残存腫瘍の大きさに変化はなかったが、腫瘍の隆起は消失し平坦となった。内服治療中に喘鳴・下痢・興奮などの副作用と思われる症状はなかった。

その後2回の連続縫縮術を行って腫瘍を切除した。切除の際に直径2mmほどの拍動する流入血管を腫瘍の左右辺縁に認め、これを結紮処理した（図2）。

【症例③】7歳，女児，左胸部の乳児血管腫（局面型）

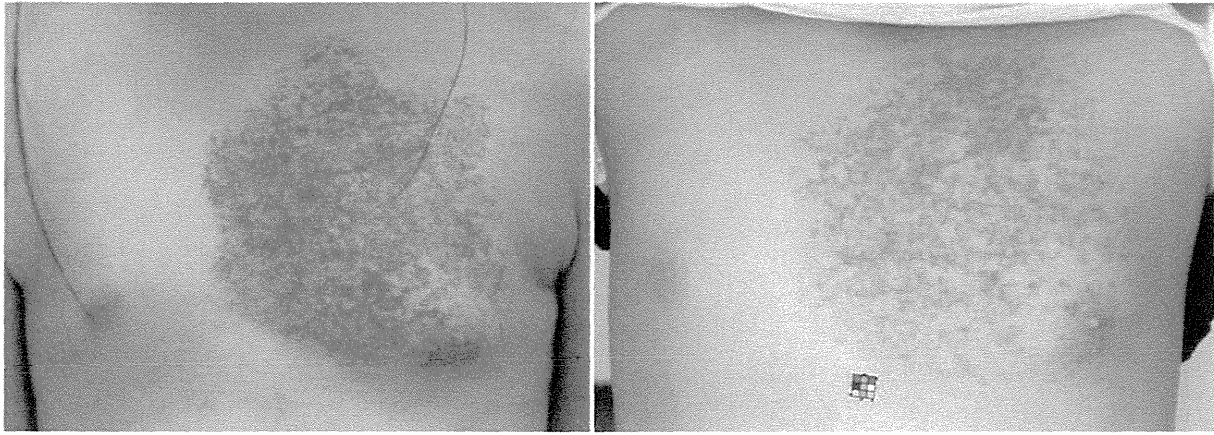
7歳時に形成外科を初診した。左胸部に手掌大以上の乳児血管腫が存在していた。腫瘍の消退変化がなくなる消失期、あるいは消失期に近い時期であったため、レーザー治療の効果は限定的であること、また外科治療では

乳腺が発達した時に乳房の左右差が生じることが懸念された。このため、保護者と本人の了解のうえ、プロプラノロール内服治療を行った。

1年4カ月間の内服治療を行い、腫瘍の色調については改善が得られたが、腫瘍の範囲については改善が得られなかった。内服治療中に喘鳴・下痢・興奮などの副作用と思われる症状はなかったが、長期間の内服については未知の副作用のリスクも懸念され、内服治療を中止し腫瘍の自然消退を待つこととした（図3）。

II 考 察

乳児血管腫の治療として、ステロイド内服治療・ステロイド局所注射療法、レーザー治療、外科切除が従来から行われてきた。新し



(a) 初診時所見

左胸部の広範囲に乳児血管腫が存在していた。

(b) 9歳，内服終了時の所見

治療終了時に腫瘍の色調の改善を認めた。腫瘍の存在範囲は変わらなかった。

図3 【症例③】7歳，女児，左胸部の乳児血管腫（局面型）

い治療としてプロプラノロール内服治療が国内外で試験的に開始され，国内でも良好な治療成績が報告されるようになった。それらのほとんどが増殖期に内服を開始した症例の有用性の報告で，内服治療開始後24時間から2週間以内に増殖を抑制する効果が出現している^{1)~5)}。

当院でのプロプラノロール内服治療の概要については，まず形成外科で乳児血管腫の診断を行い，経過観察・レーザー治療・プロプラノロール内服治療の中から治療方針を決定する。プロプラノロール内服治療について，治療目的・治療方法について患者の保護者に説明し，十分な理解と了承を得ることができたうえで小児科に紹介している。

小児科で全身の診察を行い，既往歴（気管支喘息，心疾患の確認），家族歴，常用薬，アレルギー歴，成長発達歴，予防接種歴，周産期歴について問診が行われる。さらに胸部X線検査，心電図検査，心エコー検査，血液検査を外来で行い，プロプラノロール内服治療が可能かどうか判断される。また小児科からも治療目的・治療の概要について説明され，保護者から同意を得る。

内服治療の導入は全例小児科の管理下で行われ，3日間の入院としている。入院後より

プロプラノロールの内服を2 mg/kg/日，分3で開始する。入院中に薬剤の増量や減量が行っていない。血糖値と血圧の測定は内服の前後で定期的に行い，心電図とSpO₂モニターは，入院中24時間の継続管理としている。

低血糖，低血圧，消化器症状などβブロッカーに伴う副作用が見られない場合は，プロプラノロール2 mg/kg/日，分3の内服を継続として退院している。退院後は小児科外来を1カ月に1回受診し，診察と血液検査を行っている。また形成外科外来を3カ月に1回受診し，腫瘍を写真で記録するとともに治療継続の必要性を判断している。内服治療を終了する場合は，3~4週かけて内服量をテーパリング（1週間ごとに0.5 mg/kg/日ずつ減量する）してから内服を中止している。

プロプラノロールは，2014年に欧米で乳児血管腫の治療薬として承認された。その適応は全身治療を要する増殖期の乳児血管腫である。すなわち生命や機能を脅かす血管腫，痛みを伴う皮膚潰瘍を合併した血管腫，簡単な創傷ケアに反応しない皮膚潰瘍を合併した血管腫，永続的な瘢痕や整容障害のリスクをもつ血管腫と記載されている（表）。

一方で増殖期を過ぎた症例では，生命や機能を脅かす血管腫，潰瘍形成を合併した血管

表 欧州医薬品庁 (EMA) の示したプロプラノロール内服薬の適応

ヘマンジオール® (Pierre Fabre 社, フランス) は全身療法を必要とする増殖期の乳児血管腫の治療に用いられる。

- 生命や機能を脅かす血管腫
- 痛みを伴う皮膚潰瘍を合併した血管腫, 簡単な創傷ケアに反応しない皮膚潰瘍を合併した血管腫
- 永続的な瘢痕や整容障害のリスクをもつ血管腫

治療は生後5週から5カ月の幼児で始められる。

腫といった臨床上の重大な問題は解決されている。ただし、大きく残存した腫瘍が整容的な問題 (hemangioma with a risk of permanent scars or disfigurement) を残す場合がある。

今回の3例においても、整容的な改善を目的に保護者の同意を得たうえでプロプラノロール内服治療を行った。

平野ら³⁾が34例の治療結果をまとめた報告では、生後6カ月以内に内服を開始した症例において、6カ月以降に開始した症例よりも有意に良好な症例が多かったとしている。効果が著明であった症例1(2歳9カ月)では、内服開始当初から腫瘍消退速度が加速した。結果的に増殖期に内服治療を行った場合と同程度の治療効果を得ることができた。症例2(6歳)と症例3(7歳)では、内服治療開始当初に明らかな治療効果を認めなかった。

増殖期以降の腫瘍に対して内服治療を行っても、腫瘍の自然消退と内服治療の効果の区別はつきにくい。消退期に入ってから乳児血管腫でも内服治療が有効であったとする8施設間の共同研究報告がある⁵⁾。その報告では、42症例の治療前後の臨床写真を比較しながら小児皮膚科のエキスパートが11段階の visual analog scale (VAS) を用いて評価した結果、内服開始によって消退速度が2倍以上になったとしている。さらに消退期・消

失期に移行してからも腫瘍が残存するため、外科治療を要する症例では、プロプラノロール内服治療を先行させて外科侵襲をより小さくできるというメリットについても言及している。しかし症例2では、同様の効果を狙って外科手術に先行して内服治療を行ったが、内服治療の明確な効果を得ることはできなかった。

プロプラノロール抵抗性の乳児血管腫が存在することも報告されている⁶⁾。プロプラノロール抵抗性の乳児血管腫に、腫瘍の大きさ・部位・内服治療開始時期に関して有意な傾向は認められなかったとしている。しかし、この報告では流入血管についての分析はなされていない。プロプラノロール内服治療が無効であった症例2においては、外科的に流入動脈の処理を行ったうえで内服療法を行うことができれば、局所の血流と血管内皮のアポトーシスを制御することで腫瘍の消退を誘導できた可能性が考えられる²⁾。さらに臨床経験を重ね、プロプラノロール内服に治療抵抗性を示す乳児血管腫に対して詳細な観察を行う必要がある。

III まとめ

症例数は少ないが、3症例の治療経験から、増殖期以降の乳児血管腫に対するプロプラノロール内服治療が整容的な問題解決の一助となった1症例を経験した。残り2例ではその効果が明らかではなかった。

本論文について他者との利益相反はない。

謝辞：稿を終えるにあたり、治療に協力いただいた千葉大学医学部附属病院小児科および小児科助教江畑亮太先生に深謝いたします。

《引用文献》

- 1) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al: Propranolol for severe heman-

gioma of infancy. *N Engl J Med* 358: 2649-2651, 2008

- 2) Hogeling M, Adams S, Wargon O: A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 128: e259-e266, 2011
- 3) 平野真希, 朴修三, 阪野一世ほか: 乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の経験. *形成外科* 57: 665-673, 2014
- 4) 那須賢花, 吉岡直人, 長山裕美: 血管腫に対するプロプラノロール内服療法の経験. *日形会誌* 34: 585-590, 2014
- 5) Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al: Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multi-center retrospective study. *Pediatr Dermatol* 28: 94-98, 2011
- 6) Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, et al: Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 169: 125-129, 2013

《ABSTRACT》

Three Cases of Infantile Hemangiomas beyond the Proliferative Phase that Were Treated with Propranolol

Naoaki Rikihisa, MD*, Mai Tominaga, MD*,
Kaneshige Satoh, MD**

We report three cases of infantile hemangiomas beyond the proliferative phase that were treated with propranolol. The patients had severe disfigurement due to residual tumors. Oral intake of propranolol was started at 2.0 mg/kg/day and vital signs and blood glucose levels were monitored.

The first case was that of a Japanese girl aged 2 years and 9 months who had a facial-neck infantile hemangioma that was treated with oral steroid therapy during the proliferative phase of heman-

gioma growth. The treatment response to the 16-month propranolol therapy was excellent. Because the tumor was almost completely involuted and an acceptable aesthetic appearance was achieved, surgical intervention was not indicated.

The second case was that of a 6-year-old Japanese girl with a facial infantile hemangioma that was unresponsive to 16 months of propranolol treatment. The residual tumor was completely resected using a serial excision technique.

The third case was that of a 7-year-old Japanese girl with a chest infantile hemangioma. The reddish tumor faded to a paler tone after 16 months of treatment with propranolol. However, no change was observed on the tumor-affected area after the therapy. We could not determine whether this was caused by spontaneous involution or by the propranolol treatment. No adverse effects such as stridor, diarrhea, or sleep disturbances were observed in any of the three cases.

Our results suggest that oral intake of propranolol for residual infantile hemangioma during the post-proliferative phase of hemangioma growth contributes to the dissolution of aesthetic deformities caused by the tumor. Oral propranolol therapy may be discontinued if no apparent response to propranolol is achieved shortly after the initiation of therapy (1-3 months). A better understanding of the clinical features of propranolol-resistant infantile hemangiomas from clinical experience and detailed observation are needed to improve the efficacy of propranolol therapy in infantile hemangiomas.

* Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chiba Rosai Hospital, Chiba 290-0003

** Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677

軟部血管奇形のIVRに必要な画像診断の実際

三村秀文¹ 小川普久¹ 荒井保典¹ 橋本一樹¹ 濱口真吾¹ 中島康雄¹
芝本健太郎² 宗田由子² 加藤勝也² 藤原寛康³ 金澤 右³

軟部血管奇形のIVRにかかわる画像診断を中心に解説した。IVRの効果が得られやすいか否かは、血管奇形の形態から治療前にある程度予測が可能である。

軟部血管奇形のIVRとしては静脈奇形に対する硬化療法、動静脈奇形に対する塞栓術などがあり、画像診断は疾患名の診断のみではなく、治療に際しての病変の広がり・重要構造物との位置関係の把握、治療方法の選択、治療効果の予測に重要な役割を果たす。治療方針にかかわる画像診断を中心に述べる。

脈管奇形の画像診断法の概略

脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)は胎生4～10週の末梢血管系形成期の異常によって生じ、その構成成分から、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、および毛細血管奇形に分類され、その混合型も存在する。発生頻度に性差はなく、成長に比例して増大する。脈管奇形の診断方法は表在か深部かにより異なる。表在病変(皮膚・皮下病変など)の場合、多くは肉眼所見、理学的所見で診断可能であり、逆に深部病変(筋肉・

骨病変など)の場合、画像診断が診断の主役となる。

脈管奇形の画像診断のなかでも超音波検査は最初に行われるべき検査であり、肉眼所見に加えて超音波検査を行い、観察可能な病変の多くが診断可能となる。簡便性に加え、血流に関する情報が得られることが大きな利点である。

次に重要な検査としてMRIが挙げられる。MRIは断面のみならず、MRAにより病変部を含めた血管を描出することが可能である。その他の画像診断については必要に応じて施行される。CT、シンチグラフィ、血管造影については対象となる患者の多くが若年であるため、放射線被ばくに対する十分な配慮が必要である。

以下に静脈奇形、動静脈奇形のそれぞれの一般的な画像診断を述べ、IVRにかかわる画像について言及する。なお脈管奇形の各画像診断に関する原著論文は乏しく、いくつかの総説を基に述べる¹⁻³⁾。

1. Mimura H, Ogawa Y, Arai Y, Hashimoto K, Hamaguchi S, Nakajima Y : 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座
2. Shibamoto K, Souda Y, Kato K : 川崎医科大学附属川崎病院放射線科
3. Fujiwara N, Kanazawa S : 岡山大学大学院医学研究科放射線科

静脈奇形*1

静脈奇形の画像診断

静脈奇形は形成不全をきたし拡張した静脈腔で構成され、血管壁の被薄化、筋層外皮の部分的欠損が見られる。臨床症状としては周囲組織の圧迫あるいは血栓形成による疼痛、出血、機能障害、整容障害をきたす。静脈奇形は皮下にあれば青色～紫色を呈し、下垂・駆血により腫脹し、挙上・圧迫により縮小する。温感はなく、拍動、血管雑音は見られない。

超音波検査では一般に病変内にさまざまな形態の無エコーの管腔構造が見られる。Trop⁹が静脈奇形の詳細な超音波像を報告している。彼らによると静脈奇形の超音波像は51例中、低エコーあるいは不均一なエコー42例(82%)、等エコー4例(8%)、高エコー5例(10%)であった。静脈石は8例(16%)で見られた。ドプラ検査では40例(78%)で一相性の低速の血流が見られ、8例(16%)で血流は計測できず、血栓あるいは非常に遅い血流を表している可能性があった。3例(6%)で辺縁に二相性の低速血流(収縮期、拡張期血流)が見られた。一般に遅い血流が観測されれば、リンパ管奇形あるいは動静脈奇形

との鑑別は可能である。

MRI T1強調像で病変は拡張した血流の遅い血管腔を反映して低～中間の信号を呈し、血栓・脂肪・やや速い血流信号があれば高信号、静脈石があれば低信号となる。血球成分の沈殿によりfluid-fluid levelを形成することがある。T2強調像では、強い高信号を呈する。四肢では皮下脂肪と静脈奇形の識別のため、脂肪抑制T2強調像あるいはSTIR像が有用で、病変の進展範囲、重要な構造物との位置関係を明瞭に描出する。造影T1強調像で病変は不均一ないしは均一な造影効果を受ける。造影のタイミングが早ければほとんど造影されないこともある。dynamic MRIでは典型的には緩徐に辺縁から内部に向けて染み込むような造影効果を受ける。

動脈造影は超音波検査、MRIにて典型像であれば不要であるが、ほかの画像などで内部に動脈血流の存在が疑われれば施行されることがある。通常の静脈奇形は動脈造影では斑状に緩徐に造影されるか、あるいはほとんど造影されない。

直接穿刺造影は静脈奇形において診断に必須ではないが、非典型的な静脈奇形と良・悪性軟部組織腫瘍との鑑別に有用である¹⁾。穿刺時の

用語アラカルト

*1 静脈奇形

従来海綿状血管腫、静脈性血管腫、筋肉内血管腫、滑膜血管腫とよばれてきた病変のほとんどはISSVA分類では静脈奇形である。静脈奇形を診療するIVR医・形成外科医は静脈奇形と乳児血管腫を明確に分ける努力をしており、臨床経過・治療方法がまったく異なる両者の診療上の混乱を避けるためである。詳しくは「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」参照。

<http://www.dicomcast.com/va/guideline.html>
あるいはhttp://www.jsivr.jp/guideline/guideline_vascular.html

Tips ISSVA(The International & Society for the Study of Vascular Anomalies)分類

- ・近年ISSVA分類に基づいてvascular anomaliesの診断を行い、治療方針を決定することが国際的に標準化しつつある。
- ・ISSVA分類の利点は、わかりやすい世界共通の病名を用いて、適切な臨床診断と治療方針を導くことにある。
- ・2014年ISSVAのワークショップで、ISSVA分類の改訂が承認された。
- ・詳しくはISSVAホームページ参照。http://www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=152904

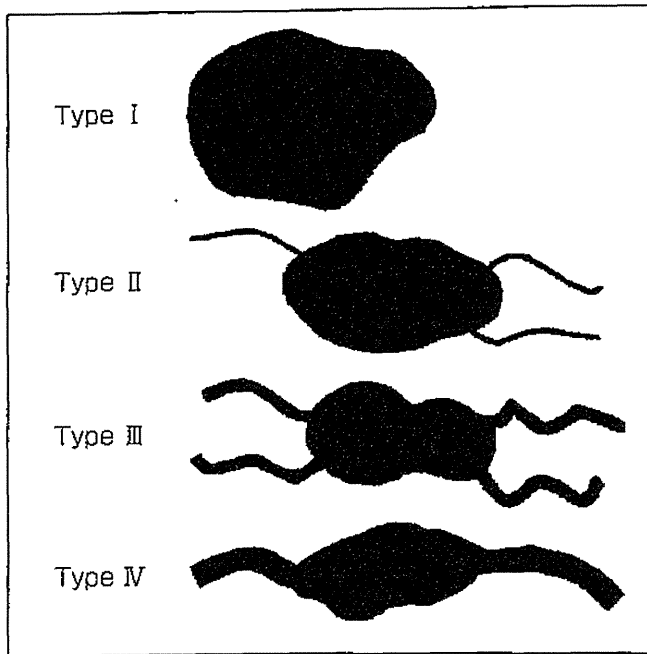
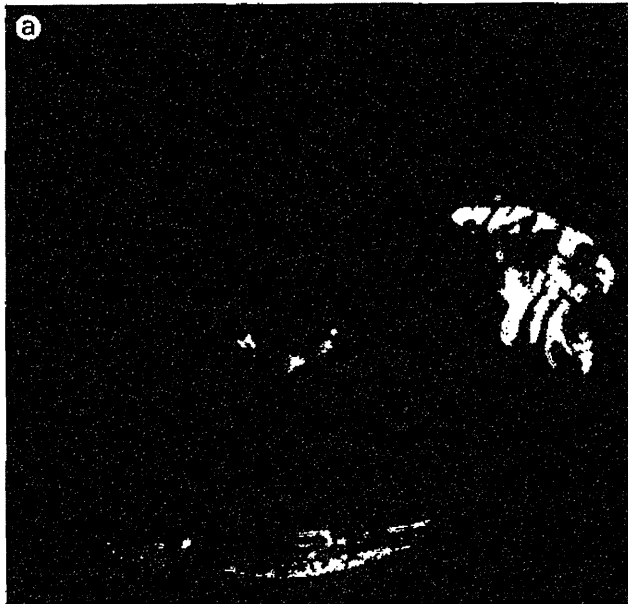


図1 静脈奇形の分類(Puigらによる, 病変と静脈の解剖・血流動態に基づく分類)

- Type I : 辺縁に流出静脈の見られない孤立性奇形
- Type II : 正常の静脈に流出する奇形
- Type III : 形成異常のある静脈に流出する奇形
- Type IV : 静脈拡張

(文献13より引用)

図2 頸部静脈奇形(Puigらの分類のType I)



a : MRI T2強調横断像
小さく, 境界明瞭な病変である。



b : 直接穿刺造影
造影剤は流出せず停滞する。硬化療法の効果が得られやすいと予測される。

静脈血の逆流と, 造影による静脈瘤状・分葉状の形成異常のある拡張した静脈の描出により, 静脈奇形と診断される¹⁰⁾。

◆ 静脈奇形硬化療法術前に必要な画像診断

硬化療法の手技の詳細については他稿に譲るが, 基本的には静脈奇形を経皮的に細径針で穿刺し, 駆血などの血流コントロール下に硬化剤を注入する治療である¹¹⁾。硬化剤としてはポリ

ドカノール, エタノラミンオレイト, エタノールなどがある。直接穿刺造影は硬化療法施行時のガイドに使用される。流出静脈・深部静脈の同定や硬化剤の必要量・分布を推測するうえで有用である。

合併症の危険性を予測するため, Puigらは静脈奇形を4つの形態に分類し(図1), Type I, II (図2, 3)では合併症が少なく治療しやすく, Type III, IV (図4, 5)では合併症が起こりやす

図3 手背静脈奇形(Puigらの分類のType II)



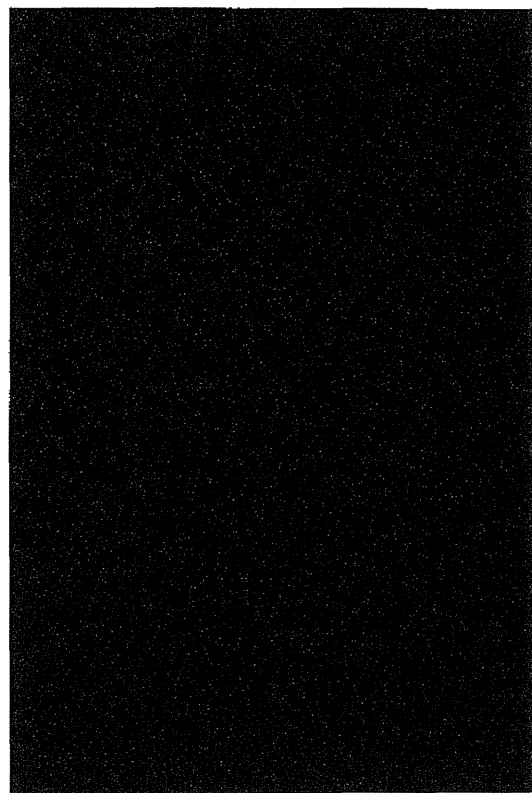
a : balanced SSFPを用いたMRV(横断像を撮像後にMIP処理)
多発する高信号の腫瘤像が静脈奇形である。

b : 直接穿刺造影(DSA)
造影剤は正常静脈に流出するが、造影剤の停滞は良好である。

く、治療適応外としたものが多かったと報告している^{12,13}。Type III, IVは必ずしも治療適応外とはいえないが、硬化剤が流出しやすく効果が得られにくいというえに、深部静脈血栓症などの合併症をきたしやすいと考えられる。

硬化療法の治療効果に影響を及ぼす因子を検討した論文は散見され、これらの結果から術前の画像診断、術中の造影所見により、ある程度硬化療法の治療効果は予測できると考えられる。Goyalらは小児の静脈奇形59例にエタノール硬化療法を施行し、病変の大きさ、患者の症状を評価したところ、59%で著効あるいは有効であった¹⁴。MRIによる彼らの分類では、5cm以下で境界明瞭な病変で効果が良好で、5cm以上で浸潤性の病変で効果が不良であった、と報告している。Mimuraらは疼痛を症状とする静脈奇形32例にポリドカノール(液体)を用いた硬化療法を施行し、追跡が可能であった29例で疼痛に対する効果を評価した¹⁵。症状の改善は90%で得られ、疼痛スコアの50%以上の改善は67%で得られた。治療効果に影響を与える因子を検討したところ、10cm以下、境界明瞭、硬化療法中の硬化剤の停滞が良好であった病変

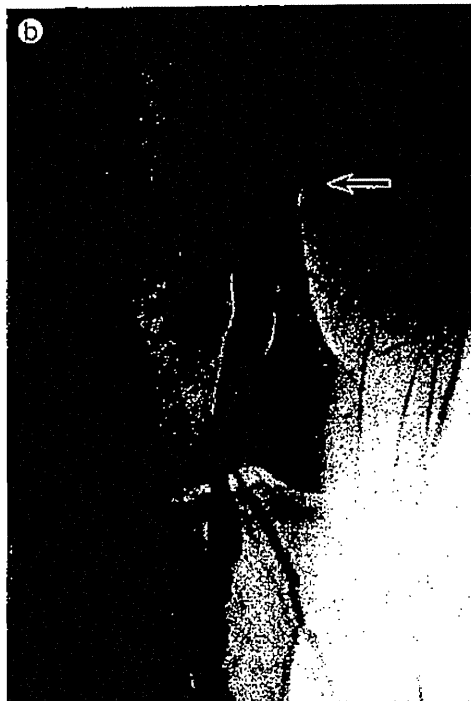
図4 下肢静脈奇形(Puigらの分類のType III)



直接穿刺造影
造影剤は形成異常のある静脈に容易に流出する。硬化剤の停滞が得られにくいというえに、下流の正常静脈にも流出しやすい。



a: MRI STIR冠状断像
複数の拡張した静脈瘤状の病変が見られる。



b: 直接穿刺造影
浅大腿静脈の不規則な拡張が見られる(↑)。温存すべき深部静脈には硬化療法を施行できない。

図5 下肢静脈奇形(Puigらの分類のType IV)

で、治療効果が良好であった。

その他に一般論であるが、静脈腔が細かく蜂巢状の病変は、硬化剤が広がりやすく、隔壁が治療後も残存し、効果が得られにくいと考えられる(図6)。皮下病変で皮下脂肪の増生を伴う病変(図6)は硬化療法後も脂肪が残存するため、疼痛緩和効果はあっても静脈奇形の縮小効果は得られにくい。血管径の大きい病変は硬化剤が効きにくいことは下肢静脈瘤硬化療法で知られており、静脈奇形でも同様に考えられる。

動静脈奇形

◆動静脈奇形の画像診断

動脈と静脈が正常の毛細血管床を介さずに、異常な交通を生じた先天性の病変である。発症時期はさまざまで、乳幼児期から顕在化する例

もあれば、思春期以降や成人後に発症する例もある。症状は局所の腫脹、疼痛、潰瘍、壊死、出血、心拍出量の増加による頻拍、心不全などである。皮膚温は温かく、拍動、血管雑音がある。

超音波検査では拡張・蛇行した流入動脈、流出静脈および両者の間の毛細血管を介さない動・静脈の異常吻合が無エコーとして描出され、ドプラ超音波では正常の毛細血管を介さない直接の動静脈短絡を示唆する動脈血流(拍動流)が描出される。

動静脈奇形は高流速であり、MRIで血流による信号欠損(flow void)が部分的あるいは全体に見られる。流入した血流信号がとらえられれば、さまざまな信号として認められる。境界は不明瞭である。MRIは病変そのものを描出するのみならず、近接する筋肉、骨などとの関係を明瞭に描出する。MRAではMIP像により病変をさ

Pitfall

・静脈奇形であっても細動脈とシャントを有することがある。

・この際の細動脈に形成異常は乏しいが、動脈造影でも動静脈奇形との鑑別が難しいことがある。

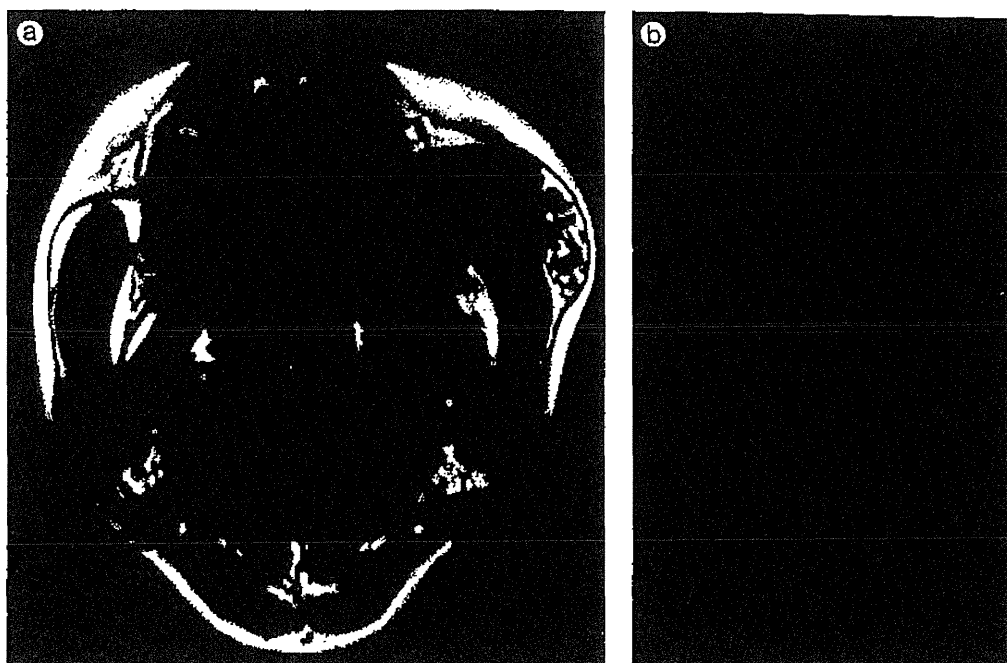
図6 頬部静脈奇形

a: MRI T1強調横断像

静脈奇形は周囲の皮下脂肪の肥厚を伴う。

b: 直接穿刺造影

病変内腔は蜂巢状である。硬化剤の効果があっても隔壁は残存し、縮小しにくい。



さまざまな方向から観察することができる。またLidskyら¹⁶⁾はdynamic MRAは68病変中57病変(83.8%)において高流速と低流速の血管奇形の鑑別が可能であったと報告している。

造影CTでは拡張蛇行する異常な血管が見られる。近年3D-CTやMIP像により、空間分解能が高く明瞭に異常血管を描出した画像が得られている。

動脈造影で拡張した流入動脈、短絡、拡張した流出静脈の早期描出が見られる。MRI/MRAなどで診断が困難であったり、塞栓術・手術が考慮される場合に行われる。動脈造影により、治療が必要な血管の同定、動脈造影形態による動脈塞栓術のアプローチ方法の選択などが可能となる。

◆動静脈奇形塞栓術前に必要な画像診断

動静脈奇形の塞栓術において必要な画像はシャントの形態を明らかにした画像である。CTやMRIが有用なこともあるが、多くの症例で時間分解能に優れた動脈造影を必要とする。治療が必要な血管の同定、動静脈奇形形態による動脈塞栓術のアプローチ方法の選択を行う。ChoらSamsung Medical CenterのIVRグループは、血管造影像の違いによる塞栓術の治療戦略

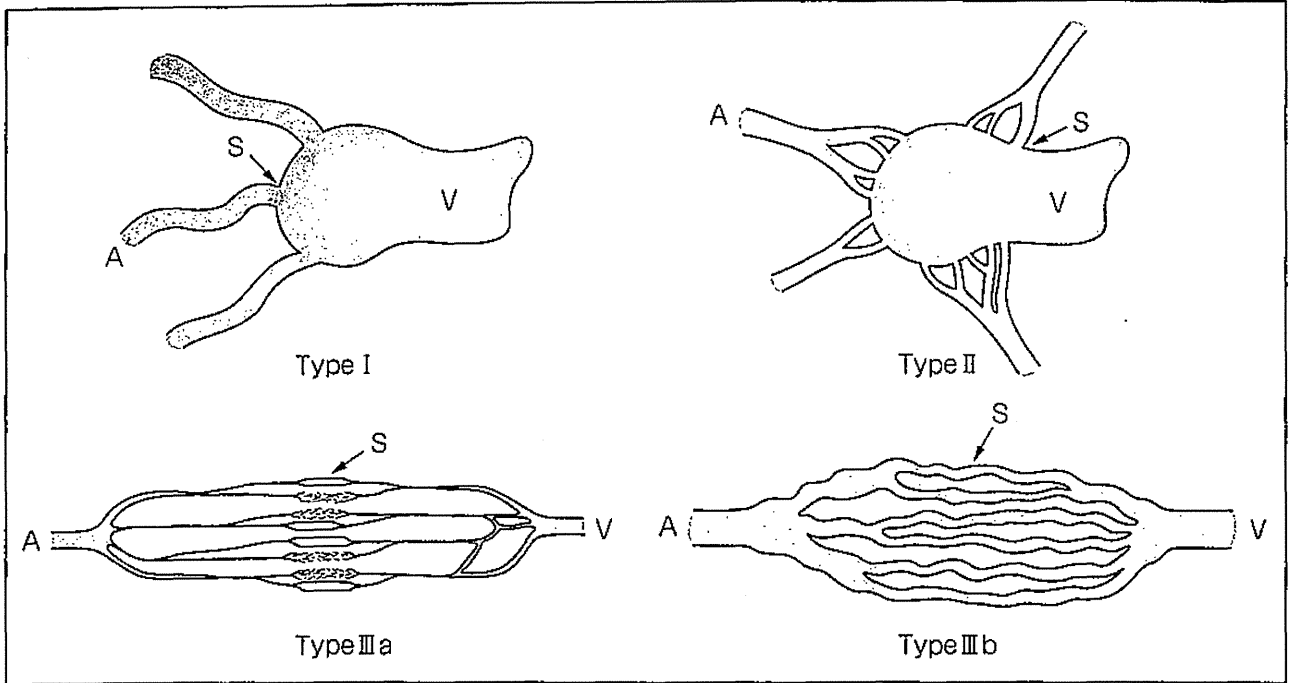
の違いを述べている(図7~10)¹⁷⁾。これはHoudartら¹⁸⁾の頭蓋内動静脈奇形の分類を末梢動静脈奇形用に改訂したものである。脳動静脈奇形と軟部動静脈奇形のアプローチ方法を単純に比較することはできないが、基本的な違いは、後者では直接穿刺の塞栓術が可能であることが多く選択肢が増える¹⁹⁾。

Choらは、66例の四肢・体幹動静脈奇形の塞栓術を検討し、Samsungの分類のType IIで全例に有効、Type IIIbでは83%に有効であり、Type IIIaあるいは混合型での有効率は50%以下であったと述べている¹⁷⁾。彼らの分類を基に実際の治療方針を述べる。

Type IIでは直接穿刺あるいは経静脈的なアプローチが主となる。直接穿刺は超音波ガイド下に行う。シャントの静脈側を塞栓することにより、シャントを閉鎖することが可能である。静脈側が細ければエタノールやNBCA(N-butyl-2-cyanoacrylate)単独で塞栓可能だが、太く血流が速ければ困難であり、コイルを使用し必要があればエタノールなどの硬化剤やNBCAを追加する。

Type IIIaでは経動脈的なアプローチが主となり、シャントが細かいため一般に治療は難しい。Choらはエタノールを使用しており、症例

図7 動静脈奇形の種類(Choらによる血管造影像に基づく分類)



Type I (arteriovenous fistulae) : 3本以下の別々の動脈が1本の静脈成分の最初の部分に短絡している。

Type II (arteriovenous fistulae) : 多数の細動脈が1本の静脈成分の最初の部分に短絡している。

Type IIIa (arteriovenous fistulae with non-dilated fistula) : 細い多数のシャントが細動脈と細静脈の間に見られ、染まりあるいは細かい線条として見られる。

Type IIIb (arteriovenous fistulae with dilated fistula) : 拡張した多数のシャントが細動脈と細静脈の間にあり、複雑な血管ネットワークとして見られる。

A : fistulaの動脈成分, V : fistulaの静脈成分, S : シャント

(文献17より引用)

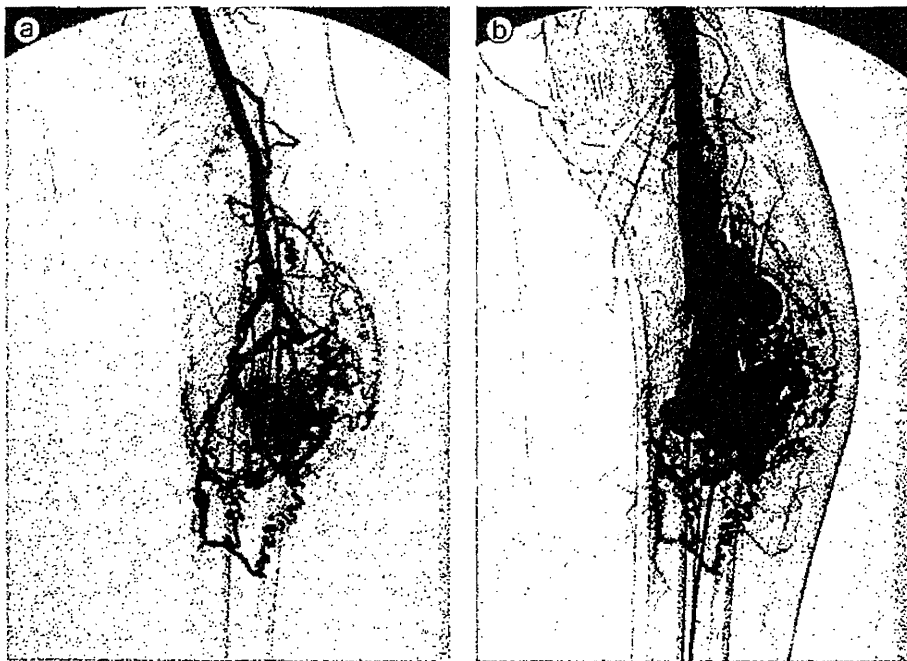


図8 下腿動静脈奇形(Choらの分類のType II)

a, b : 下肢動脈造影(DSA)

膝窩動脈およびその分枝から多数の流入動脈が見られ、1本の拡張した静脈に直接シャントがある。